

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1929

THÈSE

No

65

PRÉSENTÉE POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

(Diplôme d'Etat)

PAR

ALBERT GREMEAU

Né à Dijon le 18 septembre 1884

Essai sur le Métabolisme
des Glucides et des Lipides
dans la peau

CONSIDÉRATIONS SUR LEUR APTITUDE PIGMENTOGÈNE

Président de thèse : Professeur GOUGEROT

DIJON

IMPRIMERIE BERNIGAUD ET PRIVAT

15, Rue Bossuet, 15

1929

ANNÉE 1929

THÈSE

N°

PRÉSENTÉE POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

(Diplôme d'Etat)

PAR

ALBERT GREMEAU

Né à Dijon le 18 septembre 1884

Essai sur le Métabolisme des Glucides et des Lipides dans la peau

CONSIDÉRATIONS SUR LEUR APTITUDE PIGMENTOGÈNE

Président de thèse : Professeur GOUGEROT

DIJON

IMPRIMERIE BERNIGAUD ET PRIVAT

15, Rue Bossuet, 15

1929

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

I. — PROFESSEURS.

Le Doyen..... M. ROGER.

Anatomie	MM.
Anatomie médico-chirurgicale et chirurgie expérimentale...	ROUVIÈRE
Physiologie	CUNÉO.
Physique médicale.....	ROGER.
Chimie médicale.....	STROHL.
Bactériologie	DESGREZ.
Parasitologie et histoire naturelle médicale	LEMIERRE.
Pathologie et thérapeutique générales	BRUMPT.
Pathologie médicale	Marcel LABBÉ.
Pathologie chirurgicale	SICARD.
Anatomie pathologique.....	LECÈNE.
Histologie	ROUSSY.
Pharmacologie et matière médicale	CHAMPY.
Hydrologie thérapeutique et climatologie	TIFFENEAU.
Thérapeutique	M. VILLARET.
Hygiène et médecine préventive.....	LOEPER.
Médecine légale et médecine préventive.	TANON.
Histoire de la médecine et de la chirurgie.....	BALTHAZARD.
Pathologie expérimentale et comparée	MÉNÉTRIER.
	RATHERY.
Clinique médicale.....	CARNOT.
	BEZANÇON.
	ACHARD.
	WIDAL.
Hygiène et clinique de la première enfance	MARFAN.
Clinique des maladies des enfants	NOBÉCOURT.
Clinique des maladies mentales et des maladies de l'encéphale ..	H. CLAUDE.
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques	GOUGEROT.
Clinique des maladies du système nerveux	GUILLAIN.
Clinique des maladies infectieuses	TEISSIER.
Clinique de la Tuberculose.....	Léon BERNARD.
Clinique chirurgicale	DELBET.
	HARTMANN.
	LEJARS.
	GOSSET.
Clinique ophtalmologique	TERRIEN.
Clinique urologique	LEGUEU.
	COUVELAIRE.
Clinique d'accouchements	BRINDEAU.
	JEANNIN.
Clinique gynécologique	J.-L. FAURE.
Clinique chirurgicale infantile et orthopédie.	OMBRÉDANNE.
Clinique thérapeutique médicale	VAQUEZ.
Clinique oto-rhino-laryngologique.....	SEBILEAU.
Clinique thérapeutique chirurgicale	Pierre DUVAL.
Clinique propédeutique	SERGEANT.

II. — AGRÉGÉS EN EXERCICE

MM.

ABRAMI..... Pathologie médicale.
 ALAJO JANINE .. Neurologie & Psychiâtrie
 AUBERTIN Pathologie médicale.
 BASSET..... Pathologie chirurgicale
 BAUDOUIN Pathologie médicale.
 BINET..... Physiologie.
 BLANCHETIÈRE Chimie biologique.
 BROCC..... Pathologie chirurgicale.
 BRULÉ..... Pathologie médicale.
 CADENAT Pathologie chirurgicale
 CHABROL..... Pathologie médicale.
 CHIRAY Pathologie médicale.
 CLERC..... Pathologie médicale.
 DEBRÉ..... Hygiène.
 DOGNON Physique.
 DONZELOT Pathologie médicale.
 DUVOIR Médecine légale.
 ECALLE Obstétrique.
 FIESSINGER .. Pathologie médicale
 GARNIER Pathologie expérimentale.
 GATELLIER.... Pathologie chirurgicale
 GIROUD..... Histologie.
 HARVIER Pathologie médicale.
 HEITZ-BOYER . Urologie.
 HOVELACQUE . Anatomie.

MM.

HUTINEL..... Pathologie médicale.
 JOYEUX Parasitologie.
 LABBÉ Henri . Chimie biologique.
 LARDENNOIS .. Pathologie chirurgicale
 LEMAITRE Oto-rhino-laryngologie
 LEROUX..... Anatomie pathologique
 LEVY-SOLAL .. Obstétrique.
 LHERMITTE ... Pathologie mentale.
 LIAN..... Pathologie médicale.
 MATHIEU Pathologie chirurgicale
 MERCIER (Fernand). Pharmacologie.
 METZGER Obstétrique.
 MONDOR Pathologie chirurgicale
 MOURE Pathologie chirurgicale
 MULON Histologie.
 OEBLING..... Anatomie pathologique
 PHILIBERT ... Bactériologie.
 QUÉNU..... Pathologie chirurgicale
 RICHTER Fils .. Physiologie.
 SÉZARY Dermatologie et syphiligraphie.
 VALLERY-RADOT
 (Pasteur) Pathologie médicale.
 VAUDESCAL .. Obstétrique.
 VELTER Ophtalmologie.
 VERNE Histologie.

III. — AGRÉGÉS RAPPELÉS A L'EXERCICE POUR LE SERVICE DES EXAMENS

MM.

BUSQUET..... Pharmacologie.
 GUÉNIOT..... Obstétrique.
 LEQUEUX..... Obstétrique.

MM.

NEVEU-LEMAIRE ... Parasitologie.
 RETTERER Histologie.
 ZIMMERN..... Physiologie.

IV. — AGRÉGÉS CHARGÉS DE COURS DE CLINIQUE ANNEXE A TITRE PERMANENT

MM.	MM.
ALGLAVE... Clinique Chirurgiale.	LEREBoullet Clinique médicale in- fantile.
AUVRAY Clinique chirurgicale.	LÉRI Clinique médicale.
CHEVASSU ... Clinique chirurgicale.	MOCQUOT ... Clinique chirurgicale.
Laignel-Lavastine.. Clinique médicale.	PROUST Clinique chirurgicale.
LE LORIER.. Clinique obstétricale.	SCHWARTZ ... Clinique chirurgicale.

V. — CHARGÉS DE COURS

MM. MAUCLAIRE, agrégé	} Chargé du cours de chirurgie orthopédique chez l'adulte pour les accidentés du travail, les mutilés de guerre et les infirmes adultes.
FREY	
CHAILLEY-BERT	Stomatologie.
LEDoux-LEBARD	Éducation physique.
	Radiologie clinique.

—————

BOYONNIER A GENEVE, S. G. D. G.

MONTAGNE 100, BOULEVARD DE LA CLAY

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'École a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

A la mémoire de tous les Missionnaires
Tombés au champ d'honneur,
sur les terres françaises
d'Afrique.

A Sa Grandeur Mgr Louis TARDY,
Vicaire apostolique
du Gabon.

A M. le Professeur H. ROGER
Directeur de l'Institut de Médecine coloniale.

A MM. les Professeurs, Chef des Travaux et Chef de
Laboratoire de cet Institut et de l'École de
Malariologie.

A M. le Professeur GOUGEROT
Médecin de l'Hôpital Saint-Louis.

A M. le Professeur A. HOVELACQUE
Chef des Travaux d'Anatomie.

A M. le Docteur MILIAN
Médecin de l'Hôpital Saint-Louis.

A M. le Docteur H. DEJUST
Chef de Laboratoire.

A M. le Docteur L. HUET,
Chef de Clinique, Médecin consultant
à La Roche-Posay.

INTRODUCTION

Les travaux se sont multipliés qui donnent aux études de dermatologie un attrait bien spécial. Mais qui pourrait embrasser aujourd'hui d'un effort synoptique les progrès réalisés si promptement dans un domaine où se rencontrent toutes les connaissances capables de fournir à cette investigation, chaque jour plus féconde, une aide de plus en plus appréciée ? Parmi ces sciences auxiliaires, et même au premier rang, il est très légitime de placer l'Histochimie, accompagnée de ses deux satellites, la Microphysique et la Microchimie. Cette laborieuse triade peut beaucoup plus, pour le développement de nos connaissances sur la physiologie et la pathologie de la Peau, que les enquêtes cliniques les mieux conduites. Certes, nul ne saurait, sans grave dommage, faillir au respect traditionnel dû à la vieille méthode de détection et de classification des symptômes à l'examen même du malade. Les patientes élaborations d'un univers de biologistes, servis par une fructueuse adaptation de techniques habilement simplifiées, ont cependant mis à la disposition des praticiens de précieux renseignements et offert au laboratoire du dermatologiste un outillage assez perfectionné pour donner à tous les médecins qu'intéresse l'étude de la Peau les plus belles espérances.

Ce sujet est si vaste et la complexité en est si grande que le chercheur le mieux préparé ne saurait en posséder une connaissance complète. Fort heureu-

sement une telle érudition n'est pas indispensable aux hommes de bonne volonté appelés par les exigences de la charité à s'unir aux savants en vue d'obtenir de la nature, si riche de moyens merveilleux, d'utiles réponses. Cet organe qui nous intéresse, ce vêtement de la beauté humaine dont la femme est si justement fière, est devenu l'objet de la sollicitude éclairée de tout un essaim de spécialistes, dont la studieuse solitude n'ignore cependant pas la nécessité de glaner chaque jour les nouveautés apparues dans les départements voisins de la connaissance. Aussi bien, semble-t-on s'apercevoir ici du réel profit de leurs acquisitions, car ces savants ont apporté à la société pensante un capital considérable de fructueuses observations.

Et la conclusion s'en impose : les sciences physico-chimiques ont elles-mêmes à gagner au progrès des techniques des investigations sur la Peau. Il paraît bien que l'on n'ait plus aujourd'hui en vue, dans ce domaine spécialisé, et pour obéir à une tendance générale de la biologie, que de poursuivre, dans l'équilibre compliqué de ses réactions, le dynamisme normal et pathologique du tégument. C'est pourquoi la microchimie et la microphysique, ensemble de procédés dont le perfectionnement a suivi celui de l'optique microscopique, doivent fournir à l'étude du revêtement cutané un concours nécessaire et déjà très apprécié en Allemagne et en Amérique. On n'a plus, dans ces pays, l'incompréhensible prévention contre la troisième décimale qui fait considérer comme dangereux pour l'exactitude tout appareil dont on n'aperçoit pas la silhouette dès le seuil du laboratoire.

Les recherches de microchimie n'en demeurent pas moins destinées à un bel avenir, car elles introduisent l'analyse en cet univers où s'exerce la magie du tout petit. Et quelle satisfaction un tel emprunt au crédit de demain ne procure-t-il pas au modeste colonial, au « broussard », à celui enfin à qui était refusé le droit d'apporter aussi au trésor commun de la connaissance un modeste écot, car il ne pouvait pas loger dans sa cantine un microscope d'un volume imposant, une balance de haute précision à l'encombrante « vitrine » et plusieurs quintaux de produits chimiques. Mais celui-là va pouvoir, à son tour, interroger la puissante nature tropicale pour en obtenir, dans le but unique d'améliorer d'une manière durable le sort de l'humanité noire, des enseignements, aussi précis qu'ils sont possibles ailleurs, dans ces deux branches connexes de la science : la dermatologie et la parasitologie. Et ce n'est ici qu'un plan de recherches que je sou mets au jugement très éclairé de ceux qui, en savants avertis et en bons Français, se font les protecteurs de telles initiatives. Faible reflet des brillantes leçons dont j'ai reçu le bénéfice, mais effort sincère en vue d'une participation immédiate, bien que lointaine, à cette patiente sommation des faits qui, en nous aidant à mieux comprendre les jeux intimes de la biogénèse, nous fournit des armes pour lutter avec une efficacité croissante contre ce mal physique, étrangement polymorphe, la maladie

Si le biologiste doit partout chercher les raisons causales, rien n'est plus apte à lui en fournir de bonnes que le rapprochement fréquent des deux grandioses manifestations du Génie organisateur du monde vi-

vant : le règne végétal et les familles animales. La dermatologie est-elle un terrain propice à de telles comparaisons ? Pour un premier mode de connaissance où l'on saisit les formes, non dans leur genèse et leur évolution, mais dans leur état, cette méthode très générale demeure précaire. Quelle relation externe peut-on facilement présenter, en dehors de la conception purement lyrique, entre la peau et la feuille, par exemple ? Le point de vue se modifie heureusement sur le domaine physico-chimique du labeur secret de la vie. L'histologie générale est une mine de faits analogues, propres à l'identification des facteurs principaux de la bioénergétique. Mais tel cas particulier nous apparaît très lacunaire. Le processus de la kératinisation est, certes, bien spécial, et nous ne voyons pas son équivalent immédiat dans l'épiderme foliaire. Ici, pas de couche cornée, mais un revêtement de cuticule. Et les éléments pigmentaires, à noyau tétrapyrrolique, sont *a priori* fort distincts. Sur un champ réactionnel si dissemblable d'aspect, des individus chimiques se pressent en de complexes associations, dont une savante analyse a déjà révélé bien des points longtemps obscurs. Le rôle fonctionnel de l'ion Calcium, sur lequel nous insisterons, est susceptible de nous fournir un pont de communication. Abondant dans la feuille comme dans le tégument, il intervient de part et d'autre, avec le concours du magnésium, dans certaines éthérifications fondamentales de la glucidogénèse. Il est l'auxiliaire indispensable de nombreux ferments et régularise la répartition de l'eau avec le sodium qui existe chez tous les végétaux, comme dans l'organisme de tous les

animaux. Il y a du calcium, dans la peau, au niveau de l'épiderme et du corps papillaire. Il y en a dans le stratum germinativum, en cerne autour du noyau. On le trouve dans la feuille à côté de la chlorophylle.

Mais, dira-t-on, cette considération sur l'existence du calcium dans la peau et dans la feuille apparaît, *a priori*, bien secondaire. Et la notion d'uniformité ressort mieux si l'on envisage qu'il y a, chez le végétal de la chlorophylle, et chez l'animal de l'hémoglobine, pigments dont dérivent la phylloporphyrine, d'une part, l'hématoporphyrine, de l'autre, composés qui se rattachent à un commun noyau pyrrolique. Et ce parallélisme s'accuse par la valeur fonctionnelle de ces substances, car des études récentes ont fait ressortir l'intérêt des porphyrines. Et le rapprochement peut être fait aussi des stomates de la feuille et des glandes sudoripares de la peau. Ne peut-on pas parler des plasmodesmes, ponts de communication intercellulaire visibles dans la couche basilaire du revêtement cutané supérieur, et si généraux dans le terme végétal de notre comparaison ? Car la signification nutritive de ces éléments, reconnue déjà par Tangl (1880), par Strassbuerger et par d'autres auteurs botanistes, apparaît nettement dans ce territoire cutané où les mitoses sont en même temps plus abondantes.

C'est très vrai : les moyens ne manquent pas à une telle assimilation. Mais ils ne sauraient tenir une certaine valeur que d'une simple considération physico-chimique : il faut à l'élaboration de la molécule spécifique un concours de facteurs qui trouvent leur point de convergence en des limites relativement restreintes.

D'où vient la notion d'une certaine constante analogique. C'est ainsi que les lois mises en jeu dans les processus de la glucidogénèse ou dans le catabolisme de certains produits ternaires ne sauraient s'exprimer différemment pour l'un ou l'autre lieu.

La plus belle conclusion permise sur la valeur de cette comparaison semble être celle-ci : les éléments de l'eau, dans leur constante collaboration sont la source unique, dans l'ordre des causes secondes, de la pérennité de la vie et leur métabolisme en acquiert un mode d'expression très général. La colloïdalité, la pression osmotique, et les forces capillaires, n'ont pas ici et là un rythme différent. Il faut à l'élaboration des sucres, dans la peau comme dans la feuille, de l'eau d'abord, ionisée plus ou moins sur place par les forces capillaires et le calcium, du gaz carbonique attiré par le départ d'oxygène, ce qui se conçoit mieux si l'on considère la relation d'équivalence que de récentes études de spectrographie ont montrée entre l'azote et le carbone monoxydé. On sait, en effet, quelle place considérable joue, chez le végétal, et (on commence à le mieux voir) dans l'organisme animal, le cycle ammoniacal de l'azote. Le mécanisme des carboxylations et celui des désaminations sont connexes. Il faut une opération chimique qui assure la fourniture des éléments de l'eau, pour transformer un amino-acide du type simple :



en carbonate d'Ammonium. Dans le jeu complexe des oxydations, l'azote autoxydable ne peut, en raison de cette spéciale concurrence biogène entre N et CO,

satisfaire son appétit d'oxygène. Et c'est là une des raisons du partage régulier des éléments de l'eau entre N et CO. Et cet N est fixé en bonne position dans le noyau pyrrolique où il règle, par une action catalytique, encore méconnue, la fixation de :



sur C, pour opérer la synthèse du formaldéhyde. Ce qui est spécialement intéressant, dans cette analogie de N et de CO, c'est la presque identité des systèmes de vibrations. Ceci explique beaucoup mieux, avec les différences qui subsistent (bandes dans l'infra-rouge en 2,4 et 4,6) la lutte constante entre ces deux corps pour la répartition des éléments de l'eau. Le noyau supposé commun d'étioporphyrine entre la phylloporphyrine et la mésoporphyrine nous entraîne à penser que l'activité photosynthétique, dont nous connaissons les effets chez la plante, se retrouve quelque part chez l'animal, avec beaucoup de vraisemblance, dans la peau. L'existence d'une peroxydase dans la feuille ne paraît pas douteuse et la synthèse du plus simple des « hydrates de carbone », qui est, en même temps, à la base de la constitution des amino-acides dépend de cette fonction spéciale qui libère -O-O- pour permettre la réoxydation immédiate de C aux dépens de l'oxygène de l'eau. Cette même fonction peroxydasique existe dans la peau et les glucides que l'on y trouve, en même temps que les amino-acides, pourraient bien lui devoir, *in situ*, leur formation. L'amylo-synthèse, dans l'organe vert du végétal, à la faveur de la radiation, et par le moyen

d'« oses » préexistants et élaborés en « osanes », c'est-à-dire deshydratés, ne comporte ni plus de complexité, ni plus de simplicité, que la glycogénèse dans le revêtement cutané. Il y faut une circulation de glucides à forme « « véhiculable », des activités fermentaires, et en particulier celle à laquelle nous venons de faire allusion, la présence de cet élément autoxydable qui joue ce rôle si intéressant que nous avons entrevu plus haut, de la lumière et de l'eau ; et ce serait tout, si nous avions pu nommer encore cette force, un peu mystérieuse, qui se comporte à la façon d'un catalyseur dynamique, c'est-à-dire la capillarité. Il y a, certes, des éléments intermédiaires, en nombre plus ou moins considérable, qui ont souvent pris figure d'entités fonctionnelles selon le « moment analytique » où ils ont été révélés. Et l'importance est si considérable des lipides, dont l'un a attiré, ces derniers temps, l'attention universelle, qu'il est impossible de ne pas parler des stérines auxquelles il faudra bien, un jour, reconnaître pour ascendant chimique immédiat le glycérol, cet alcool triatomique si fréquent dans la nature. On a prouvé récemment la parenté prochaine de ce trialcool avec le méthanal : dans l'oxydation par l'acide périodique du premier on retrouve toujours le second. Et la faculté bien reconnue du glycérol de former aisément des polymères nous amène au seuil de la constitution des stérines, chez qui on retrouve avec une fonction CHOH très stable vis-à-vis des oxydants, un radical propyle et une curieuse propriété de constituer des produits résineux où le cholestérol, par exemple, peut très bien être remplacé par le glycérol lui-même. Une tendance actuelle paraît

prévaloir de rattacher la famille déjà nombreuse des stérols aux terpènes, ce qui en somme n'est nullement compromettant. Mais ceci tient à des analogies, beaucoup plus lointaines d'ailleurs, qui se font jour à la faveur de quelque parenté plastique avec le pinène, carbure qui se comporte bien souvent comme une manière d'oxydase, ce qui donne à ses réactions de coloration une portée très générale. Or, on retrouve les « olsaûre » aux voisinage des plastes en évolution amylogénétique ; on les retrouve dans la peau, superposés à la couche où s'élabore le glycogène ; et la théorie de l'étagement fonctionnel, quelque peu élargie, trouve là un autre point d'appui et surtout à la faveur des observations récentes, relatives à l'activité auxiliaire des photocatalyses d'une mince couche d'huile interposée en écran à l'incidence radiante.

Mais ce ne serait là qu'un ensemble de pauvres raisons, et bien incapables de légitimer un rapprochement, sur le mode analogique, des deux rythmes biogènes du règne animal et du monde végétal, si nous ne trouvions, dans la synthèse de tous les corps cités ici, un « *modus operandi* » semblable et qui laisse, en témoignage de l'œuvre de la lumière, des pigments, substances colorées plus ou moins, dont l'étude est un des problèmes les plus séduisants de la biologie en ce qu'elle fait saisir, dans une attitude presque vivante les processus de synthèse employés par la nature avec une constante fidélité à suivre les grandes lois physico-chimiques qui subordonnent la matière à la radiation. Et, si nous ne trouvons pas dans la peau de glucosides, à côté de chromogènes se rattachant au flavonol par exemple, comme dans la feuille modifiée en fleur, du

moins y trouvons-nous des amino-phénols qui rendent compte d'un mode d'utilisation voisin de ces corps si proches des alcools, mais dont l'oxhydrille est constitutionnellement mieux placé pour répondre mieux aussi à l'excitation radiante en produisant de la couleur, ce qui témoigne d'un certain degré d'oxydation, généralement irréversible, où la matière vive trouve son compte en se protégeant contre un excès de lumière par un écran approprié ; c'est là un simple cas particulier d'une tendance très générale des causes vers une position d'équilibre, qui n'est réalisée que transitoirement, quand le produit biotique revêt l'apparence de substance de déchet. La relation, facilement perceptible, sinon d'explication aisée, dont l'importance croît chaque jour par l'étude qui est faite des opérations chimiques de la lumière, est très nette entre l'oxhydrille (d'origine formaldéhydique) des sucres, le même membre fonctionnel des stérols et celui des phénols. Et, si l'on envisage le rôle du calcium dans le régime de la fixation des OH, action sur des protéines complexes comme les fibrinogénate et caséinogénate de calcium, où se retrouvent des aminophénols, intervention dans les propriétés biogènes du cholestérol et, sans doute aussi, des principaux ferments et des vitamines (ergostérine, par exemple), participation au moins dans l'activité spéciale des phénolases (qui présentent une certaine ressemblance avec le citrate de calcium), on ne peut s'empêcher de penser que cet élément OH est la fonction biogène par excellence, car les migrations de cet important organe chimique, presque immédiatement synchrones à l'ionisation catalytique de l'eau, représentent un facteur

nécessaire de toutes les réactions des organismes vivants.

Voici donc une rapide vue d'ensemble sur un travail de synthèse qui ne saurait avoir d'autre prétention que de grouper en un synoptique aussi réduit que possible les quelques matériaux indispensables aux chercheurs et en particulier à ceux qui doivent sans cesse s'adapter aux nécessités de la pratique scientifique en plein air, dans un contact presque constant avec la nature et ses vicissitudes.

MÉCANISME VASCULAIRE DU TÉGUMENT

Pour étudier avec fruit le problème si complexe de l'évolution, *in vivo*, de la combinaison du carbone ou de l'azote avec les éléments plus ou moins dissociés de l'eau, il est bon de changer un peu la perspective du laboratoire de chimie pure et d'envisager la question sous l'angle de la « dermatophysique », c'est-à-dire du rythme physico-chimique des causes capables de produire de la vie dans le tissu cutané. La lymphe qui circule entre les organites de la peau est un complexe colloïdal (et par ce terme il faut entendre : un milieu dans lequel les éléments de l'eau jouent un rôle de premier plan dans l'activité des tensions de surface et des forces capillaires) où se rencontrent tous les facteurs naturels dont les réactions sont nécessaires à la vie. Et, certes l'étude en est intéressante au premier chef, car elle fournit une réponse aux investigations du chimiste pur ou du biologiste capable d'éclairer d'un jour durable certains points de pathologie générale demeurés obscurs, du fait du retard incontestable, en France, de la science histochimique.

Il faut, sans préjugé, adapter les méthodes connexes de l'analyse microchimique et de l'observation par les moyens de la microphysique appliqués aux tissus. La peau se présente alors à la manière d'un organe très voisin de la feuille par ses réactions à la lumière dans les divers étages de son activité, à l'oxy-

gène, aux éléments de l'eau plus ou moins unis entre eux ou au carbone dans le complexe fondamental du formaldéhyde, ou à l'azote isolé ou figuré par le radical amine. Il est évident qu'en ce chapitre de la connaissance, l'étude biologique n'obtient d'appui sûr que du perfectionnement des méthodes optiques d'analyse appliquées aux très petits individus chimiques dont le potentiel d'aggrégation ou de dissociation est une variable qui conditionne la vie.

Mais comment se procurer cette lymphé ? Il nous semble que le meilleur moyen est de provoquer l'afflux, sous l'épiderme, d'une certaine quantité de ce liquide, collecté en une phlyctène, d'accès facile aux procédés du prélèvement aseptique. Et dans ce cas quel liquide obtenons-nous vraiment ? Nous avons bien un transsudat qui apporte en surface le liquide vivant, nourricier des cellules de la peau. C'est par le moyen du vésicatoire, sous la forme par exemple d'une « mouche de milan » que nous produisons cette vésication. L'agent qui intervient ici, l'acide cantharidique, n'a d'ailleurs pas d'action sur le domaine qui nous intéresse, surtout s'il est employé sous la forme de son sel de soude, ce qui le prive d'un bon degré de son activité sur l'épithélium rénal et sur le plexus uro-génital. C'est donc là, *a priori*, une excellente technique : elle a fourni ses preuves déjà entre les mains de Schmalfuss, par exemple, qui l'applique à l'étude du pouvoir oxydant des ferments cutanés sur des amino-phénols : tyrosine, phénylalanine oxydée... (« Fermentforsch. », 1924). Mais, objectera-t-on, un tel liquide phlycténulaire ne saurait fournir, sur l'ensemble des glucides métabolisés par la peau

vivante, une réponse bien nette : il ne saurait y avoir, dans un tel liquide que des substances ayant traversé, avec plus d'aisance, les barrières membraneuses. La comparaison, faite d'un point de vue essentiellement pratique : celui de l'amélioration d'états pathologiques graves, entre l'activité du sang total réinjecté (autohémothérapie) et celle du liquide phlycténulaire, employé dans des conditions analogues (phlycténothérapie), souligne l'inexactitude de l'objection. Rien ne semble plus légitime qu'un procédé capable de fournir un liquide biologique de composition équilibrée avec celle du sang. On considère assez volontiers le corps muqueux de Malpighi comme un lieu d'élaboration de la lymphe cutanée. Une communication lacunaire permet au transsudat des fins vaisseaux d'accéder aux cellules qu'il baigne. A la surface de transsudation, provoquée par le soulèvement épidermique, agissant à la manière d'une ventouse, notre liquide équilibré avec le milieu sanguin intracapillaire apporte les sels et les protéines, les ferments, les lipides et les sucres, dont nous voulons connaître la qualité et la quantité. Il paraît acquis que les vaisseaux capillaires sont munis, en dehors de leur « endothélium », d'une adventice conjonctive réticulée, faite d'éléments tissulaires d'origine sanguine. Un tel système ne saurait posséder d'élasticité propre. Aussi bien les variations de calibre en sont-elles attribuables à une cause très particulière. Cependant, tout n'est pas dit sur la physiologie de cet appareil de distribution sanguine, et des travaux récents de Krogh semblent ouvrir un bel horizon. Des observations faites à l'aide du capillaroscope, qui peut d'ailleurs être réduit à un simple

microscope pourvu d'un double éclairage, latéral et inférieur, où l'objet à examiner est partiellement enveloppé d'étoffe noire — soit sur la membrane interdigitale de certains amphibiens anoures, soit au niveau de la matrice unguéale de l'homme, le savant danois est arrivé à un ensemble de conclusions qui ont sensiblement modifié le champ de nos connaissances sur un tel sujet. Nous ne pouvons plus guère aujourd'hui considérer ce réseau relativement immense, qui distribue à la zone la plus voisine de l'intimité cellulaire les éléments sanguins, comme une sorte de sac inerte. Krogh et ceux qui ont travaillé dans le même sens ont montré combien, au contraire, ce territoire vasculaire est animé. Sans cesse en voie de développement, toujours en réaction vis-à-vis des sollicitations multiples du flux sanguin (osmose, tensions de surface, capillarité, oscillations de la composition chimique du milieu, viscosité...), des chocs nerveux, petits ou grands, qui entraînent des contractions ou des dilatations sous l'influence des ions Ca ou K, excitants les plus ordinaires du sympathique ou du vague, des vibrations radiantes capables d'agir dans le sens de la contraction ou dans celui de la dilatation, de modifier le chimisme du lieu d'incidence, de provoquer des mouvements protoplasmiques variés, ce réseau vasculaire est le plus directement en rapport avec les foyers de biogénèse puisqu'il véhicule à la peau, en particulier, les éléments qui, sous les influences physico-chimiques locales, endogènes et exogènes, donneront au tégument qu'il irrigue et même à l'organisme tout entier, un rythme vital accéléré, ou ralenti par les causes interférentes. Les plus fines divi-

sions capillaires admettent à peine le passage d'un globule rouge ($\pm 7\%$). Mais, en général, les hématies progressent dans l'axe même du vaisseau qu'elles ne remplissent pas. Les vicissitudes de la pression cardiaque, les oscillations du rythme et de la « vis a tergo » surviennent comme éléments modificateurs de ce champ d'activité biotique. Des études récentes sur les acrocyanoses ont attiré l'attention sur ces curieuses manifestations spastiques, si exactement localisées à tel territoire du champ distal qu'une cause générale est insuffisante à les expliquer. Un fort beau cas m'en est connu que j'ai fréquemment observé. C'est celui d'un sujet d'une quarantaine d'années, offrant pour l'état général des conditions très acceptables, dont les antécédents personnels sont relativement peu chargés, si ce n'est du point de vue de la diathèse uricémique. Il présenta, dès l'âge de dix-sept ans, ces contractures du système « moto-capillaire » qui mettaient en état d'hyposphyxie et même d'ischémie le territoire cutané d'un ou de plusieurs de ses doigts pendant quelques minutes. Ce petit symptôme n'inquiéta jamais beaucoup son médecin, car les analyses d'urines ne révélaient rien d'anormal, si ce n'est la présence d'une quantité relativement minime de petits cristaux d'acide urique pur. Ce n'était pas le « doigt mort » dont on faisait volontiers la signature d'un état assez grave d'insuffisance rénale ou plutôt de souffrance du parenchyme filtrant. Et cependant ce malade « bien portant » présentait aussi des crises d'engourdissement d'un membre tout entier et des crampes du mollet droit, de la céphalée, de la constipation. L'emploi de dissolvants de l'acide urique amenda notablement ces

symptômes : les phénomènes capillaires spastiques disparaissent.

En dehors de tels cas nettement pathologiques, nombreuses sont les observations portant sur les réactions plus ou moins normales du système d'irrigation cutanée. Un auteur florentin qui a bien étudié le système capillaire, propose une explication chimio-mécanique intéressante de son fonctionnement. La teneur en ions H libres du milieu liquide qui baigne l'adventice conjonctive intervient dans le jeu de contraction ou de dilatation de ces vaisseaux. M. Volterra (juillet 1927) attribue, à l'action du vague, l'accroissement local de la pression des H-ions dans l'adventice qui produit la dilatation. Le mécanisme inverse serait assuré par une réaction sympathicotonique amenant la diminution des ions H libres. Bref, un changement de signe, — et il est intéressant de souligner que CH OH produit ce fait, — libère tantôt des ions-K, d'où augmentation des H libres : il s'ensuit une acidification appelant une provision d'OH (dilatation), tantôt des ions-Ca, et le nombre des H libres tend vers zéro : il y a alors réduction de calibre. Ce qui a longtemps fait croire à l'inertie du système capillaire c'est que le vaisseau est ici réduit à un tube endothélial. Cependant Rouget a signalé (1873) l'existence d'un appareil contractile périthélial, fait de cellules non musculaires dont les éléments emprisonnent, en des arceaux plus ou moins compliqués, la périphérie du capillaire. Bien que ces cellules ne soient pas musculaires au sens rigoureux du terme, le protoplasme y offre une structure en fibrilles. Ces cellules, dérivées du mésenchyme, ont conservé un aspect plus ou moins étoilé. La colo-

ration vitale (bleu de méthylène) a permis de saisir l'allure générale des contractions fibrillaires. C'est en somme une structure cardiaque très primitive.

Le système sympathique, sollicité par le régime physico-chimique de l'ion-Ca, est mis en vibration par des excitations pariétales (adventitielles) des artères ou par la voie ganglionnaire centrale. C'est le vague qui assure, chez l'homme, la fonction dilatatrice du capillaire. Ce nerf est assujéti aux oscillations du régime de K-ion.

Le signe de la raie rouge est un phénomène d'excitation vaso-dilatatrice réflexe ; et la raie blanche de Sergent relève d'une sollicitation analogue, mais du système contractile, ce qui fait mettre en cause les surrénales (adrénaline). Les capillaires, nous l'avons vu, se reproduisent assez activement : on y a constaté fréquemment des réticules de néoformation. Les réseaux se constituent sous l'influence d'ondes de mitogénèse à point de départ endothélial, et les cellules intéressées projettent des cônes d'accroissement. Les observations faites avec le bleu de méthylène, qui souvent agit à la manière d'une oxydase, et dont on a montré l'activité thermogène par excitation de certaines terminaisons nerveuses endovasculaires (E. Maigre), font penser à un mécanisme d'origine purement chimique, et qui ne devient nerveux que par transformation d'énergie au long des conducteurs. Ce mécanisme thermo-régulateur relève d'un centre encéphalique situé probablement dans le corps strié. Ces notes sur le fonctionnement des vaisseaux capillaires ont ici leur importance : elles nous aideront à comprendre l'action du vésicatoire et l'origine des substances ter-

naires sur lesquelles nous voulons attirer l'attention.

L'acétylcholine exerce sur le système capillaire rénal — et l'observation est extensible — une action vaso-dilatatrice nette (R. Hamet). L'histamine a une action beaucoup plus générale et dont le retentissement semble affecter le système capillaire tout entier. Cet aminé produit, quand on l'injecte dans la veine, une vaso-dilatation importante des capillaires, qui s'accompagne d'une chute de la pression. Ce phénomène paraît bien n'intéresser que ces vaisseaux, Il s'observe par capillariscopie de la peau sus-unguéale. Krogh a, sur la physiologie des capillaires, une conception différente (parce que moins explicative) de celle que nous avons exposée ; il ne veut voir que dans l'oxygène, ce moteur vital toujours demeuré quelque peu mystérieux depuis Lavoisier, l'animateur cyclique du système contractile réticulaire. Les observations faites sur l'influence de Ca^{++} et de K^+ sont cependant de plus en plus nombreuses et précises. En dépit de l'importance considérable du métalloïde gazeux, si puissamment biogène, il faut convenir que sans la répartition ionique par voie de catalyse des éléments de l'eau, il ne saurait y avoir de cycle de l'oxygène intraorganique, car le pH, en particulier, facteur primordial des réductions, conditionne le rythme des oxydations. La séparation des constituants de $\text{O} < \begin{smallmatrix} \text{H} \\ \text{H} \end{smallmatrix}$ est aussi, c'est évident, le facteur premier de la réserve alcaline. Une libération facile et abondante d'ions H^+ acidifie le milieu. La radiation ultra-violette diminue, le taux des cations H, par utilisation intensive de O (Ch. de Gheldre et de Roover). L'adrénaline, qui a une relation bien connue avec Ca^{++} , provoque chez

l'homme la contraction des capillaires. C'est à ce point de vue que son utilisation dans les états spastiques offre un gros intérêt (*similibus curantur*). Les sécrétions hormonales, qui s'opposent à cette activité spéciale de l'adrénaline, ont été étudiées aussi. Si on suspend, par compression, le cours du sang artériel sur un segment de membre, on constate que les capillaires, en aval, se dilatent de façon permanente. Si on libère à nouveau le flux sanguin, une hyperémie se manifeste dans le territoire intéressé, et tout rentre dans l'ordre. Pour expliquer cette indéniable autonomie du système capillaire, Krogh a eu recours à une hypothèse ingénieuse et très conforme à la mode : une sécrétion hormonale spéciale préside au fonctionnement des capillaires, à la régulation de leur calibre. L'auteur danois en a cherché l'existence dans les globules. Ce qui semble autoriser cette hypothèse, ce sont les remarquables conséquences de l'hypophysectomie : la paralysie capillaire en est la conséquence immédiate chez certains animaux, ainsi que l'ont montré Krogh et Rehberg. Quinze jours plus tard, les capillaires ont recouvré leur contractilité, mais l'état spastique est installé. Une injection d'extrait pituitaire provoque la contraction capillaire au point d'injection. Cet extrait présente une propriété assez générale de cet ordre, car une application peut en être faite pour rendre transparents des animalcules dans une cuve à projection.

On a proposé, en vue d'évaluer la pression artérielle, différentes méthodes (sanglantes ou non). Une des plus récentes a été imaginée par A.-C. Guillaume. Elle consiste en un procédé capillaroscopique d'exa-

men au microspectroscope : on voit aisément les bandes d'absorption de l'oxyhémoglobine, qui ne disparaissent qu'à l'écrasement du vaisseau, en s'atténuant très progressivement.

Rien n'est plus variable que cette pression selon les divers états du sujet. Nous l'avons vu, des activités d'origine et de nature fort diverses interviennent sans cesse pour modifier le comportement du tonus capillaire. Les ions métalliques qui ont un rôle dans le métabolisme très général de l'eau (Ca et, à un titre de préférence sur Na, l'ion-K), sont les facteurs de la répartition des H^+ ; la radiation, et ses résonateurs catalytiques, ordonnent le régime des oxydations. On voit, dès lors, combien il est intéressant de donner pour point de départ à une étude biochimique du rôle des substances ternaires dans la peau ce bref résumé de nos connaissances sur la physiologie des capillaires : ces vaisseaux sont la source certaine de toutes les matières premières dont nous voulons suivre les transformations. En toute rigueur une étude parallèle devrait être faite de la glande sudoripare. En effet, cet émonctoire a un premier rôle, très important dans le métabolisme général ; par un jeu de membranes, remarquablement approprié, cette glande extrait des tissus d'abord une certaine quantité d'eau : le retentissement est immédiat sur le comportement de Ca^{++} et de K^+ vis-à-vis des éléments de l'eau, par suite de la modification de la pression osmotique, de la viscosité, des tensions de surface, cristallisations plus ou moins rapides de substances dissoutes, intervention d'électrolytes. Enfin, si un mécanisme régulateur n'intervenait pas, ce serait bien vite l'anarchie parmi

les réactions vitales : c'est ce phénomène qui contribue le plus à rendre fort délicat le problème de l'acclimatement de l'Européen sous l'équateur. Le balancement physiologique entre les apports d'eau par les capillaires et la déshydratation réalisée au niveau de ce stomate complexe nous obligera à dire un mot de la glande sudoripare. Sans nous croire obligés de faire ici un exposé détaillé sur l'anatomie fine du tissu cutané, il est pourtant bien difficile si nous voulons, pour traiter du point de vue biogénétique cette question des substances ternaires dans la peau, nous placer délibérément sur le terrain dynamique, d'éluder un exposé microphysiologique si restreint qu'il soit.

Ce qui frappe tout d'abord, à l'examen d'une glande sudoripare, c'est sa structure en peloton, — les auteurs allemands ne la désignent que sous le nom de « glande en peloton » — et ce dispositif rappelle singulièrement le glomérule vasculaire de Malpighi, partie essentielle du filtre rénal ; ce qui accroît encore cette ressemblance, c'est l'existence, assez fréquemment constatée, d'une enveloppe fibreuse à fibres élastiques nombreuses et très visibles (orcéine). La paroi du tube qui constitue ce peloton, élément filtrant, possède un assez grand nombre de cellules ordonnées en un réticulum serré. Les éléments histologiques en sont des fibres élastiques fines, incurvées en anneaux. L'épithélium du tube est représenté par deux couches, l'une est sécrétoire et en rapport avec les cellules internes du peloton (éléments étoilés réunis en réseau et enfermant des leucocytes parmi lesquels ondulent des fibres élastiques), l'autre, est faite de fibres très allongées en fuseaux parallèlement à l'axe. Les éléments « sudo-

ripares » — je veux dire « qui sont en rapport immédiat avec l'intérieur du peloton » — ont une forme variable avec les oscillations fonctionnelles ; le noyau est clair et le cytoplasme riche en fins chondriocotes ; on y trouve à la partie interne libre une cuticule mince et, à ce même pôle, des enclaves nombreuses, surtout de nature lipoïdique ou pigmentaire. Pansini, poussant très loin le rapprochement avec l'épithélium rénal, décrit à ce pôle une bordure en brosse (1903) qui n'a pas été retrouvée (A. Branca, 1927). Il ne paraît pas y avoir ici de plasmodesmes. La position du noyau varie avec le moment considéré de la sécrétion. Les mitochondries sont abondantes en ces cellules (Regaud). Parmi celles-ci, les unes portent une vésicule, d'autres en forme de chondriocotes présentent une vacuole. On a émis l'opinion que certaines de ces cellules, plus directement en rapport avec les capillaires, pourraient avoir une fonction hormonogène (A. Branca, 1927) ; ce point de vue cadrerait avec les idées de Rehberg et de Krogh au sujet du mécanisme de la contraction capillaire. On a signalé aussi (un auteur allemand) une disposition intéressante du tube pelotonné : son calibre se réduit progressivement de l'origine à la périphérie. Dans ce même trajet, d'ailleurs, le peloton se déroule assez brusquement pour suivre un trajet quasi rectilinéaire. De « sudoripare » qu'il était, il est devenu « sudorifère » : on voit combien ces dénominations sont artificielles. On admet donc que, à partir de cette nouvelle orientation, l'organe est devenu excréteur ; en réalité, il l'a toujours été. Ce canal excréteur donc, pour atteindre son issue, au niveau de l'épiderme, traverse le corps muqueux de Malpi-

ghi. A ce point de son parcours, le canal présente en coupe un aspect de bulbe en voie d'exfoliation. Nous pouvons suivre aisément, sur des coupes, la progression du calibre et, en même temps celle de la kératinisation des éléments bordants. A. Branca (*Annales de Dermatologie*, janvier 1927) fait remarquer la disparition des plasmodemes selon la progression de ce processus, ce qui s'explique d'ailleurs fort bien : le processus de kératinisation débutant par une imprégnation de la « membrane » tandis que le noyau « se pycnose ». L'imprégnation calcique se fait plus ou moins rapidement et doit être, ici, comme ailleurs conditionnée par l'importance des enclaves cholestéroliques. L'enfouissement du noyau suit exactement cette progression. Des évolutionnistes « première manière » y eussent vu un reliquat de la constitution ancestrale de la carapace. C'est, en somme, une forme de l'élimination très générale du calcium. Il serait cependant intéressant de rechercher ailleurs s'il y a entre la formation de la kératohyaline et celle de l'aragonite ($\text{Co}^3\text{Ca} \times \text{H}^2\text{O}$) une relation biochimique. Unna, Merian (1910) ont relevé la présence de deux kératines qui sont en relation d'adsorption avec des protéines : c'est la diversité sans doute de ces protéines (fibrine ?) qui conditionne l'état de ces deux kératines. Unna donne ces protéines pour des albuminoses qui ont, au moins pour une part, une certaine indépendance en tant qu'enclaves cellulaires. On ne voit guère la voie d'apport de molécules protéiques aussi grosses et on ne peut songer à un fait de peptolyse *in situ*. Un phénomène de tryptolyse locale demeure cependant très possible, étant donné l'appoint de l'ion cal-

cium. La kératine A serait le produit d'une transformation de la membrane ; la kératine B serait constituée en fines granulations à l'intérieur de celle-ci. Pour Jadin (1909), il y aurait une certaine opposition topique entre les albumoses et la deuxième kératine. Il est d'ailleurs impossible, actuellement, en dépit de l'excellence des méthodes histochimiques préconisées par Unna, de spécifier la qualité des protéines signalées dans la couche cornée. Le processus de kératinisation est parfait au niveau de ce stratum lucidum et spécialement dans les éléments des crêtes épidermiques.

Assurément, ces données, si intéressantes, ne nous permettent pas de conclure avec précision sur le vrai rôle biochimique de la glande en peloton. Cependant cet organe nous paraît bien constitué pour correspondre à une fonction de déshydratation périodique du tégument, ceci peut encore faciliter notre comparaison avec la feuille. En effet, nous avons ici un appareil perfectionné, assurant le départ de l'eau et nous avons aussi, dans les cellules bordantes, des enclaves grasses (polyglycérides, cholestérol...) et un dépôt progressif de calcium. Ces inclusions lipidiques sont les homologues des oléoplastes du végétal dont nous savons qu'ils se transforment en amyloplast, et ceci par une déshydratation progressive. Cette évolution de glycérides en polyamyloses n'est certes pas une opération facile à expliquer. Nous savons cependant que les ions H^+ , libérés par le secours d'un catalyseur (nikel réduit), sont capables de faire évoluer les termes lipidiques inférieurs de la série éthylénique vers des termes supérieurs. Or, ici, Ca^{++} s'emparant des $OH\cdot OH$

à la faveur d'un départ d'eau par capillarité, facilite la mise en action des H^+ libérés ; et les glycérides, produit très probable de la transformation du glucose, passent par l'état d'aldéhyde glycérique (glycéral) à celui d'acide lactique et de Lévoglucosanes. Ces anhydrides sont déjà une forme de « mise en réserve ». L'évolution des glycérides vers la polyamylose glycogène nous apparaît donc possible et la chose est d'autant plus suggestive que Unna signale (*Histochemie de Haut*, 1928) la fréquente superposition des « Oelsävreschichte » et « Glycogenschichte ». On connaît bien, d'autre part, l'action puissamment photocatalysante d'une mince couche d'huile sur le milieu où s'opère une synthèse de l'amidon et la richesse particulière en lipides de certaines polyamyloses. Chez le végétal, les leucoplastes passent souvent par le stade oléoplastes pour donner les amyloplastes ; des chromoplastes même, et des chloroplastes présentent assez souvent, à un moment de leur évolution, des enclaves de glycérides. On voit combien est important ce corps que l'on ne peut saisir, au cours des opérations vitales, que sous la forme aldéhydique (glycéral). On peut se rendre compte de la position proche, dans la primitive synthèse biogène de $CHOH$ et du glycérol, triolcool qui donne toujours dans l'oxydation par l'acide périodique, du formaldéhyde. Cette question de la teneur en « glycéridoplastes » du tissu cutané, et en particulier au voisinage des points d'issue de l'eau, est très importante pour le métabolisme général. Toute la série des opérations biochimiques consistant dans des processus plus ou moins couplés d'oxydo-réduction, il ne saurait y avoir, dans le cas des substances ternaires, considé-

rées dans la peau, rien de plus considérable que la répartition des éléments de l'eau entre CO et N, la réduction libérant les ions- H^+ , et les deux modes d'oxydation (aérobie et anaérobie), les ions -O-O- ; l'azote ayant, en ce domaine de la chimie du vivant, une spéciale affinité pour H^+ et le carbone monoxydé une constante propension à passer à l'état de CO^2 .

Nous ne saurions déterminer actuellement, avec une précision capable de fixer sur ce point définitivement les idées à quel degré de polymérisation des glycérides nous avons à faire dans ces enclaves qui nous intéressent ici. Ce n'est qu'au stade cholestérol que nous pouvons disposer d'une bonne méthode de détection histochimique, que nous signalerons plus loin. A ce stade, et nous connaissons son existence dans la glande sudoripare en particulier, le rôle du poly-glycéride, du lipide, est nettement celui que soupçonnait Lambling (1921), l'hydrophilie tissulaire est favorisée par sa présence, d'où résulte son attirance spéciale vis-à-vis du Calcium. Or, l'eau est un catalyseur d'oxydation, a-t-on dit : il est plus exact de la considérer comme participant nécessaire à la constitution d'un peroxyde d'hydrogène instable, qui approvisionne sans cesse le milieu biochimique en -O-O-, en présence d'un accepteur d' H^+ , qui peut être N sous l'action de la radiation, ou plus communément le soufre. Si l'on veut bien considérer que le cholestérol absorbe jusqu'à 500 fois son poids d'eau, il apparaît que ce corps est indispensable pour empêcher la déshydratation du tissu cutané. Sa coexistence presque constante avec le glutathion (S accepteur d' H^+) explique la présence, dans la glande sudoripare, par exemple, de certaines

oxycholestérines : celles-ci absorbent d'autant moins d'eau que leur degré d'oxydation est plus élevé. Nous verrons plus loin le parallélisme établi par Unna (*Histochemie der Haut*, 1928) entre les couches d'acidalbumines et les « lieux d'oxygène ». Le cholestérol, la glycérine, le glucose, sont susceptibles de fonctionner comme accepteurs d'oxygène, et de s'oxyder complètement en présence d'une trace d'un sel de cobalt, par exemple ; or, le cobalt existe dans les organes humains (G. Bertrand). L'imprégnation aqueuse des tissus par cet élément absorbant, dont nous venons de parler, la tendance permanente à la soustraction d'eau par le calcium, et le pompage capillaire au niveau des glandes sudoripares, les accepteurs d'hydrogène (N; S) et d'oxygène (Fe, Co, glycérol, glucose...) sont, avec la radiation, les facteurs ordinaires de la « mise en tension de l'équilibre :



réversible jusqu'à la mort de l'organe. La forme instable -O-O-, la plus riche d'énergie, est entretenue dans cet état de tension interne (« explosibilité »), qui est souverainement biogène, surtout par les forces capillaires, sollicitant le départ de l'eau, à l'état divisé, et les agents cationiques de l'ionisation de ce liquide. On le voit, toute l'énergie biogène a l'eau pour substratum, mais une eau maintenue en tension ionique. Quelle curieuse énergie est déployée par ce liquide mis en présence de phosphore de calcium, par exemple, ou de zinc-éthyle. Or, cette énergie est mise à profit dans l'organisme, où intervient constamment le couple calcium-phosphore sur l'eau des protéines (caséino-

génate, fibrinogénate de Ca...), sur les oxhydriles des sucres (hexoses-phosphates), sur la polymérisation « osanes »-polyamiloses, sur les OH du trialcool glycéline, et probablement aussi sur le même groupe de CHOH pour les polymérisations en polyglycérides et en hexoses (du type « acrose »). C'est encore le même couple phosphore-Calcium qui intervient dans bien des actions fermentaires et oxydasiques, en particulier.

Ainsi donc, l'eau à l'état de vapeur (conséquence de l'action des forces capillaires), ionisée dans les conditions que nous venons d'examiner, devient avec l'oxygène apporté par le pigment respiratoire, le facteur premier de toute les réactions vitales. Une déshydratation rapide des téguments entraînerait une dépolymérisation, si nous faisons ici une application des recherches de Smith (1923-1927). Quant au milieu anhydre, il rend impossibles de nombreuses réactions et on en a fourni l'explication en disant que les molécules du corps polymérisé, ayant toutes leurs valences mutuellement saturées, sont incapables de réagir (Même auteur). Le cas de CO^2 , sur lequel nous reviendrons, est digne de retenir l'attention ; en eau ionisée, où une certaine quantité d' H^+ libres sont à la disposition des réactions possibles, et, en présence de NH^3 , le dioxyde de carbone fixe lâchement un ion- H^+ , et fournit le carboxhydrile COOH à réaction acide, tandis que l'ammoniaque fournit le radical εmine NH^2 . L'ion H^+ fixé par COO demeurant relativement libre, comme en témoigne la réaction acide de COOH , nous avons là une preuve de l'ionisation du milieu. Dans le cas contraire, étant donné que CO^2 est soluble dans HOH , en donnant de l'acide carbonique, et il y

aurait formation de carbonate d'ammonium. Le milieu aqueux ionisé favorise les « états naissants » et nous entrevoyons dès lors la possibilité d'une constitution des acides aminés avec les COO provenant de la combustion des glucides en présence de NH_3 . Il y a d'ailleurs, dans ces conditions, et à la faveur d'un certain régime oxydasique (*in vitro* : le permanganate de potassium), formation d'urée et passant par le carbamate. Il se peut qu'une part de l'urée rejetée par la sueur soit de formation locale. Quant à l'acide aminofornique (« carbamique »), il est très facilement hydrolysé, surtout en présence de glycogène qui, pour un certain pH du milieu, fonctionne diastasiquement. Il y a alors libération nouvelle d'ammoniaque.

Le rôle de N, de S, de O (sans accepter les conclusions de Wieland, 1924) en tant qu'accepteurs d' H^+ , nous explique très bien le mécanisme des oxydo-réductions et, en ce qui concerne l'oxygène, le retour

facile et constant à $\text{O} \begin{smallmatrix} \text{H} \\ \text{H} \end{smallmatrix}$. Le métabolisme de l'eau

ionisée est donc de première valeur pour la vitalisation des tissus et donc de la peau, en particulier. Le carbone monoxdé lui-même, à l'instant précis où se produit sa réduction par un processus anaérobie, dégage un C avide de HOH et qui, dans certaines conditions de concentration en H^+ libres du milieu, en présence de corps avides de OH (P-Ca, par exemple), passe à l'état de CH , de CH/I , et même, plus rarement, à celui de CH/III . Il faut bien reconnaître à certains corps un rôle antidépensitaire à l'égard de certains ions; c'est-à-dire que, du fait de leur seule présence, le mi-

lieu ionisé, HOH dans le cas qui nous occupe, conservera pour un temps sa richesse en ions OH libres (avec KOH ou NaOH) ou en ions H^+ libres (avec NH^2H et -SH-HS-).

Pour expliquer les rétentions tissulaires d'eau, on a fait intervenir les ions Na et Cl ; ce dernier présente une particularité intéressante : sa combinaison avec l'ion- H^+ ne peut se faire qu'en présence d'eau, pour donner HCl dans lequel la valeur $+$ de H l'emporte. Aussi bien la spéciale affinité de Cl pour Na, et dont témoigne la richesse du milieu marin, est-elle naturellement exploitée par les réactions biogènes : végétaux et animaux ont un besoin constant de ce précieux sel qui leur assure un taux d'hydratation oscillant dans des limites compatibles avec la vie. On pourrait écrire que le chlorhydrique ne saurait exister *in vivo* que sous la forme OHCl et la fixation de Na (qui ionise l'eau pour se procurer OH) n'exclut pas l'oxhydrile. Il en résulterait que toute formation de NaCl *in vivo*, nécessite une clé qui est représentée par un accepteur d'oxygène ayant pouvoir anaérobie. A toute oxydation de ce type correspondrait une formation du sel hygrophyle, ce qui pourrait expliquer, en un certain sens, le mécanisme de la constitution des oedèmes, dans les milieux surtout où l'aérobiose est en souffrance ; dans le cas, par exemple, d'un milieu à forte concentration en ions- H^+ libres.

Dans la multiplicité des facteurs de l'hydratation tissulaire il est cependant possible de faire ressortir le rôle prépondérant du complexe phosphore-calcium, qui en présence des accepteurs d'hydrogène (N, S, O . .) exerce une certaine régence sur l'imbibition des pro-

téines et des lipides. En toute rigueur, il faudrait inclure la question de l'index lipocytyque de Mayer et Schaeffer dans le chapitre où est traité le rôle connexe du P et du Ca. L'état de division de Ca a une grosse influence sur la répartition de P dans les lipides. La fonction lipasique doit intervenir au préalable, afin de donner aussi aux lipides le coefficient d'émulsion nécessaire : ce sont là facteurs importants dans l'activité oxydasique ; et nous avons vu combien il est difficile d'isoler deux questions qui présentent d'aussi étroits rapports que la répartition ionique des éléments de l'eau et le régime des oxydations-réductions. On pourrait même dire que d'autres facteurs cationiques ont une fonction purement satellite. L'action protéo-osmotique qui conditionne le processus hydrémiant de l'insuline a partie liée avec le phosphorecalcium et ses auxiliaires ioniques. Il est vraisemblable que l'hormone pancréatique agit de même au niveau des tissus. Les protéines et les électrolytes sont susceptibles d'une foule de combinaisons d'adsorption, dont le conditionnement repose sur la concentration en ions- H^+ libres et sur l'état de division des éléments minéraux dans le milieu. C'est à ce dernier principe qu'il faudrait rattacher toute l'activité biocatalytique, comme l'avait déjà entrevu J. Loeb et comme sont en voie de le démontrer Hugounencq et Loiseleur. Il serait exact de dire qu'il y a, de la part des protéines, dans le fait de l'adhibition, encore assez mystérieuse, de tel signe électroionique, l'utilisation d'un état physique procuré par une convergence de facteurs dont la commune constante nous échappe, mais au premier rang desquels il faut noter l'eau ionisée. On connaît le

pouvoir dissolvant de HOOH sur certains coagulats protéiques. Les complexes fibrinogénate, caséinogénate de calcium, où intervient encore le couple P-Ca , sont d'une spéciale sensibilité à la présence du peroxyde. On comprend dès lors l'importance du pore vasculaire (capillaire ou sudoripare), du pore membraneux, d'une façon générale ; c'est une manière de couloir où convergent, attirés par les forces capillaires, une multitude d'éléments des plus divers qui reçoivent là une qualification électrique, d'où dépendra leur orientation biochimique. Du vaisseau capillaire au système lacunaire, c'est-à-dire de la canalisation finement réactive, où afflue le liquide nourricier qui en conditionne le calibre par son chimisme même, à « ce vaste assemblage de cavités discontinues où se trouve enclose la plus grande partie du liquide de l'organisme, qui remplit les interstices des cellules, des tissus... » (Ch. Achard), et par la voie inverse, un courant incessant à vitesse variable est entretenu, surtout par l'aspiration capillaire, produite d'une part au niveau du vaisseau sanguin, de l'autre au départ de la sueur dans la glande sudoripare, ici d'une manière plus ou moins intermittente. Les jeux de membranes et le rythme de l'osmose au sein des éléments histologiques sont, pour l'ordinaire des échanges, les facteurs du mécanisme physico-chimique. Il ne faut assurément pas omettre les multiples stimulations cutanées, contacts de qualité variable, radiations de tous ordres, susceptibles, en influençant les fines terminaisons nerveuses, d'entraîner des oscillations du débit et des modifications qualitatives parfois considérables. Il faudrait pouvoir illustrer cette affirmation d'un

certain nombre de cas de « chocs cutanés ». Si l'on considère ces faits à la lumière de la notion nouvelle (Noel : *Bulletin d'Histologie appliquée*, 1925 et 1927) d'une sorte de sole protoplasmique interposée entre le champ d'excitation et l'élément vaso-musculaire ou myo-épithélial, on voit de suite la place considérable laissée aux seules réactions chimiques dans l'état de conditionnement spécifique qui résulte du milieu micello-ionique. La solution suspensoïdale, où se jouent les protéines amphotères et les granules lipidiques, ces derniers n'étant pas différents des mitochondries de Benda ou des « granula » de Altmann, représentent un foyer d'élaboration des substances les plus diverses. La superposition envisagée par Joyet-Lavergne du substrat des oxydo-réductions (glutathion, philothion, cytochrome...) et du chondriosome, donne un intérêt primordial à ce champ à peine exploré des réactions de biogénèse, où micelles et chondriocentes constituent un matériel qui, en dépit de la disparité de ses éléments, doit aboutir sans cesse à l'édification de la molécule spécifique. On a expérimentalement réalisé des émulsionsoïdes de tous les corps qui peuvent être ici rencontrés (de Weimarn) : il resterait à trouver ce qui peut *in vivo* remplacer les alcools et les carbures utilisés dans ces recherches. Mais, en l'absence de cette notion, ce qui est à retenir c'est la facilité avec laquelle on obtient, en faisant simplement varier la quantité d'eau, tantôt une suspension et tantôt une émulsion : le mode dispersif est donc fonction de cette même teneur en ions-H⁺ et en oxyhydriles. La solubilité propre et le degré d'hydratation sont connexes ; on peut même admettre l'exis-

tence d'hydrates d'ions sous la forme générale $n\text{HOH-Na}$ par exemple, si bien que Na, K, sans être toujours représentés sous l'aspect d'hydroxydes, jouiraient des propriétés de ces individus chimiques. Et l'état physique de ces « hydrates d'ions » nous amène à dire un mot bref sur le transit des molécules riches en eau par les membranes qu'il est impossible aujourd'hui de considérer comme de simples filtres. En dehors des lois empiriques qui ordonnent l'équilibre ionique vis-à-vis d'une paroi plus ou moins poreuse (Donnan, J. Loeb...), les échanges d'OH entre les ions métalliques susceptibles de « capter » l'oxhydrile et les micelles protéiques et les granules lipidiques, régissent l'osmose par les variations de tension de surface entre phases, le gonflement, la floculation. Que deviennent alors les divergences spécifiques entre un OH alcoolique, un OH hydroxydique, un OH phénolique ? Tout dépend de transpositions moléculaires et de migrations de radicaux sous l'influence généralement reconnue de la concentration en ions- H^+ libres du milieu en réaction. C'est pourquoi la radiation active sur le pH est capable d'influencer le transit permembraneux, en donnant des valeurs spéciales, au prorata des positions constitutives, aux oxhydriles nouvellement libérés. Cette digression n'aurait pas de valeur si elle ne nous laissait pressentir le mécanisme de la transformation d'un sucre en amino-acide, en alcool, en phénol, et ce dernier point acquiert une importance notoire depuis les travaux qui démontrent la relation entre certains amino-phénols et le métabolisme des sucres d'une part, la pigmentation de l'autre. Il ne faut pas perdre de vue que la thermodynamique, sur

le vivant terrain qui nous occupe, a une grande partie de ses valeurs transposées : ceci tient à ce que les « chaleurs de formation et de dissociation » remplacent, au laboratoire et dans l'industrie, les agents biogènes de l'adaptation vibratoire des corps en réaction. On voit de suite quel point d'appui peut emprunter à cette considération l'explication dynamique de l'activité vitale photosynthétique, aussi bien dans le règne animal que dans le monde végétal. On sait, depuis les recherches de la savante génération des Becquerel, l'action particulière de l'insolation de certains sels de calcium sur le développement du phénomène de la phosphorescence. On a étudié aussi, récemment, l'évolution du sulfate de chaux au cours de l'opération du « gâchage » et la constitution du gypse et de l'anhydrite aux temps géologiques. Il faut bien reconnaître que l'état de division des molécules ou, plus exactement, l'état de dispersion atomique du Ca, sous l'influence du soufre et de l'oxygène, comme du phosphore et de l'oxygène, prend vis-à-vis de la répartition des OH une valeur première. C'est pourquoi les couples S-Mg et P-Ca toujours présents, en complexes d'adsorption plus ou moins instables, dans les floculats protéiniques, ont un rôle si important à l'égard de OH et, par suite de O. Il est aujourd'hui bien établi que les protéines sont des électrolytes amphotères, obéissant comme tels aux lois de la chimie générale. Cette qualification ouvre un champ explicatif très vaste aux réactions de ces corps selon le pH du milieu. Si une telle substance jouit d'une spéciale incapacité à ordonner en réseau cristallin ses éléments, cela tient sans doute, ce qui est fort heureux pour la permanence de la vie, à une

absence de réactivité à l'égard de la lumière. Il serait intéressant de pouvoir suivre, d'une manière synoptique, le comportement vis-à-vis des éléments de l'eau des protéines, des acides aminés, du formaldéhyde, du glycérol, trialcool étherifié par les acides gras, des lipides et surtout du cholestérol, des ferments — lipase oxydases, amylase... —, des glucides et spécialement de la zooamylose et du glucose, de l'hormone pancréatique dont on a tant parlé dans ces dernières années, des phénols, des pigments enfin, qui nous amèneront à dire un mot de l'héliodynamisme chimique, question très africaine. La coordination des faits recueillis appelle une conclusion synthétique sur le rôle de l'eau ionisée dans les mécanismes de la biogénèse et, en particulier dans l'édification moléculaire des glucides et des lipides, des « phénols » et des pigments.

LES PROTÉINES

Voilà certes un chapitre peu attendu dans un travail sur les substances ternaires dans la peau. Sans doute, mais on trouvera moins déplacée une telle « enclave », si l'on veut bien considérer que les matières albuminoïdes, en dehors de leur double faculté de produire des glucides et d'entrer en combinaison avec le glucose, ont, à l'égard des éléments de l'eau, une attitude telle qu'on ne saurait sans inexactitude leur contester une grosse influence dans le métabolisme des corps non azotés susceptibles d'être découverts dans une étude sur le revêtement cutané.

Ces « électrolytes amphotères » ont donc, nous l'avons vu, offert aux chercheurs qu'ils ont intéressés un ensemble de propriétés communes avec les corps de l'ordinaire chimie. Mais aussi, et c'est surtout à ce point de vue qu'ils vont nous dire du nouveau, ils se comportent dans le rythme de la biogénèse d'une façon très spécifique, en vertu de leur état colloïdal. Ce caractère, joint à celui d'électrolytes amphotères, fait des protéines des êtres biochimiques d'une très grande importance physique : indiffusibles, ces substances peuvent servir de substrat à des ions divers qui leur confèrent des valeurs réactives variables et peuvent même modifier, au moins superficiellement, leur structure pour les rendre puissamment adsorbants. Cette précieuse faculté jouerait dans les édifices protéino-métalliques ou -métalloïdiques qui possèdent une activité enzymatique. La modification, toujours pos-

sible, du signe électrique donne aux protéines une adaptabilité telle que dans les limites d'oscillation du pH compatibles avec la vie, nul milieu ne saurait les trouver indifférentes. Et, parmi les individus chimiques qui ont une action sur le signe, nous retrouvons CHOH. A réaction formaldéhydique en solution aqueuse, CHOH doit chez le végétal et probablement aussi, dans de nombreux cas, chez l'animal, son existence à la radiation ; ce complexe, si souple dans ses réactions peut à lui seul, par hexapolymérisation, constituer la molécule glucidique ; pour une qualification nouvelle du milieu, il est « fonction alcool », c'est-à-dire cette variable aux innombrables avatars dont il peut être question à tous les chapitres de la chimie « organique ». La protéine a pour dominante constitutive l'amino-acide. En présence de NH^3 (chez qui, d'ailleurs, la fonction acceptrice de l'ion- H^+ apparaît si caractérisée que la réaction demeure nettement alcaline), CHOH devient COO.H^+ , carboxyhydrile acide (où la fonction acceptrice d'hydrogène, plus spéciale que la « valence », est bloquée par COO, rendu acide en eau ionisée par l'ion H^+ libre), en raison de l'avidité de NHH pour H de l'oxhydrile, dont O s'est porté sur le carbone monoxydé, pour le transformer en anhydride. Et nous connaissons les relations mutuelles de CO et de N, que fait si bien pressentir l'aspect spectrophotographique de ces deux êtres si importants de la chimie « générale ». Nous avons donc, dans la molécule, fort complexe, d'une protéine, un « membre » acide et un « membre » alcalin. Il va de soi, c'est là une conséquence naturelle de cet état, que le départ de NHH se faisant sous la

forme d'ammoniaque — et on a beaucoup cherché pour en trouver la trace dans le sang circulant, à une époque où ce liquide biogène a monopolisé l'intérêt des chercheurs — COO se trouve à nouveau réduit en monoxyde, et C passe à un état tel que l'O du monoxyde, jouant de sa double affinité pour C et pour l'oxhydre du milieu ionisé, CHOH est reconstitué. La situation d'exact équilibre entre les deux fonctions de la protéine produira la réactivité amphotère pour un pH correspondant à l'équivalence des signes (point iso-électrique). Si un bref retour nous est permis au concept des ions-hydrates, nous voyons de suite le rôle de ces « hydroxydogènes » qui font, par leur présence, échec à la fonction acide de la protéine : la réaction manifestée est celle d'une alcalalbumine. Le système est à tout instant réversible pour une variable spécifique du milieu : celui-ci vient-il à subir un accroissement de sa concentration en ions-H⁺ libres, l'ion-hydrate cède son OH, devenu accepteur d'H, il se forme de l'eau, le cation minéral recouvre sa relative indépendance de corps adsorbé, le bilan s'établit en faveur des ions-H⁺ libres et la protéine réagit sous le signe + par l'effet des cations concentrateurs d'hydrogène. La notion de la constitution de véritables sels de protéine ne paraît pas indispensable à l'explication de la multiréactivité de ces corps, En résumé nous avons affaire à un individu chimique qui, selon la dominante, positive ou négative, du milieu aqueux du suspensioïde ou de l'émulsoïde, prend une valeur négative ou positive, tout en conservant, sous le masque de cette réaction d'emprunt, une remarquable aptitude à favoriser telle ou telle réaction.

Quand deux ions, dont l'un a pour substrat une protéine et l'autre une de ces combinaisons plus ou moins lâche en milieu ionisé, se trouvent de part et d'autre d'une membrane à porosité variable (sous l'influence de la pression, de la température, de la radiation...), un équilibre tend à se constituer, et les modifications les plus diverses peuvent s'ensuivre dans l'état de la protéine, entraînant son gonflement, sa floculation, sa peptisation. Pour fixer les idées, voyons très rapidement le cas où l'anion Cl se trouve ainsi en présence du cation Na porté par la protéine. Sur celle-ci donc, une concentration d'H s'est opérée ; or, l'affinité de Cl pour Na, en milieu riche en OH, va provoquer la formation du sel NaCl, en deçà ou au-delà de la membrane, selon les influences modificatrices du signe de part et d'autre, par exemple forces capillaires ou radiations, etc. ; et le résultat sera évidemment fort différent si NaCl avide d'OH se constitue sur la protéine ou en dehors : gonflement dans le premier cas, transit possible dans le second. On voit combien la teneur en ions diffusibles des milieux en interaction est importante ; mais la protéine a une fonction propre de corps absorbant qui donne un singulier tempérament à telle réaction s'opérant sur le mode *in vitro*, et le catalyseur vivant est capable, en transmettant sa vibration propre au diélectrique, d'amener les corps en présence au tonus nécessité par la réaction, et que seule *in vitro*, pourrait réaliser l'application appropriée d'une loi thermodynamique. Ce qui ressort de cet exposé, c'est que la « valence » d'une protéine est fonction de la répartition ionique des éléments de l'eau sur laquelle, d'ailleurs, elle conservera, une acti-

tivité modificatrice selon les modalités réactives propres des ions dont elle devient le substrat.

Une application de ceci reste à faire aux albuminoïdes de la peau. Mais il est bon de rappeler au préalable quelques notions très utiles pour la compréhension de la vie des protéines et de leur rôle dans les métabolismes lipidique et glucidique, en général, et dans le tissu cutané.

Une observation ancienne de W.-B. Hardy (1899) a conduit de nombreux chercheurs à l'évaluation de la vitesse de déplacement des ions. L'auteur anglais constata qu'une suspension d'albumine dans HOH est dépourvue de charge électrique appréciable. En fournissant au milieu des traces d'alcali, on voit se dessiner un mouvement de convection anodique (les OH) tandis que des traces d'acide y font naître un mouvement vers la cathode (les H^+). Depuis, Quincke, Bredig, Cotton et Mouton, Ostwald... se sont efforcés d'illustrer par une donnée mathématique cette notion de l'orientation électrocinétique des ions. On a donné, comme valeur limite exprimée en millimillimètres par seconde : pour H^+ : 32,9 pour OH : 18,0, pour Cl^- : 6,8. En confrontant ces chiffres avec celui qui est fourni pour les granules protéiniques (2,0), on voit qu'un large avantage demeure aux éléments de l'eau ionisée. Et on comprend aussi pourquoi les oxydations ne peuvent s'effectuer que dans un milieu riche en OH-. La diffusibilité très grande des ions- H^+ nécessite en effet, pour empêcher la formation incessante des oxhydriles ($-O-O-$ jouant le rôle d'accepteur d'H), la présence d'autres accepteurs (N ou S...). Il ne saurait donc y avoir, en aérobiose comme en anaérobiose, d'oxyda-

tion sans réduction, cette dernière ayant pour objet au moins un peroxyde. Fort heureusement le complexe oxydasique Fer-Protéine-Oxygène, qui assure à l'organisme l'approvisionnement en métalloïde gazeux biogène, a une convection cathodique, ce qui le préserve de la préférence de l'oxhydrille pour les ions H^+ . D'autre part, une expression fournie par Einstein permet de figurer synoptiquement les facteurs qui entrent en jeu dans le déplacement rapide des particules sous l'influence de la radiation, de la thermodynamique, de l'attraction affinitaire :

$$A = \sqrt{t} \cdot \sqrt{\frac{RT}{N}} \cdot \frac{I}{\delta \pi \eta r}$$

dans laquelle

A = chemin parcouru dans le sens de l'abscisse,

t = temps utilisé par cette convection,

R = la constante des gaz,

T = la température absolue,

N = le nombre réel des molécules dans la molécule-gramme (chiffre qui reste à déterminer pour la volumineuse molécule des protéines).

η = la viscosité,

r = le rayon de la particule.

Ce dernier peut être évalué goniométriquement à l'aide du véritable dispositif ultra-microscopique (deux objectifs à très court foyer, placés à angle droit). Un dispositif d'agrandissement considérable est nécessaire à l'évaluation du déplacement particulaire. La viscosité correspond à un ensemble de données physiques plus spécialement dignes de retenir l'attention. Poiseuille déjà (1850) fit voir les relations étroites qui

lient la viscosité à la capillarité, à la tension superficielle. Einstein a déterminé le coefficient η :

$$\eta = 2,25 \frac{\tau}{\phi}$$

qui exprime la relation du volume total du liquide au volume occupé par les particules en suspension, en émulsion ou en solution, coordonnées par la constante 2,25. Il serait peut-être hâtif de transposer ici les observations qui établissent le rapport entre la fixation des ions-H et l'accroissement de la viscosité pour certains lipides. Mais on constate chaque jour, pour le sérum sanguin, par exemple, des faits qui semblent autoriser cette application. Des trois types de protéines existant ici l'albumine entre en combinaison plus ou moins stable avec les lécithines, et la globuline peut se comporter de même avec les stérines. Albumine et globuline ont des réactions différentes, quant à leur coefficient de viscosité, vis-à-vis de certains corps. Les alcaloïdes de la série quinoléique, par exemple, modifient la viscosité de l'albumine ; les arsenicaux exercent une action de même ordre sur l'euglobuline. Les procédés de mesure de la viscosité des liquides biologiques se ramènent à deux principaux : ou l'on apprécie la différence des temps d'écoulement par des tubes de calibres égaux, sous même pression, du sol en expérience et de l'eau distillée ; ou bien, en supprimant la donnée différentielle des temps d'écoulement, on cherche la pression nécessaire, exprimée en dynes, pour faire passer par deux tubes capillaires d'égal calibre, pendant un temps donné, le liquide biologique étudié et l'eau distillée. La température diminuant la viscosité, il est préférable d'opérer en thermostat que de

recourir à un barème de corrections d'une exactitude toujours aléatoire. En évaluant, par réfractométrie, la teneur d'un suspensoïde en micelles de protéine, on constate un défaut de proportionnalité entre ce taux et celui de la viscosité. Le facteur différentiel est cette même faculté de gonflement à laquelle nous avons fait allusion à propos de l'équilibre ionique de membrane. Et l'on voit de suite intervenir la répartition ionique des éléments de l'eau. D'après l'expression formulée par Einstein, le rapport entre le volume total du sol en examen et le volume occupé par ses particules constituantes est une fonction variable de l'état physique de celles-ci. Il serait intéressant de suivre, dans cet ordre d'idées, la relation de l'effet spectrométrique au gonflement micellaire, comme cela a été fait pour le taux de la dispersion. Les phénomènes opposés de la coagulation et de la peptisation ont une relation certaine avec l'adsorption d'ions agissant sur la teneur en eau des protéines et, aussi, avec la concentration en ions- H^+ libres du milieu suspenseur. Il est bien sûr, d'autre part, que la force capillaire ne saurait être considérée indépendamment de la viscosité, du gonflement..., et donc du pH qui les conditionne. Pour un liquide réalisant le plein dans un pore de membrane, on peut envisager une succession de tranches répondant à l'expression $2\pi rT$, où T est la tension de surface ; et la force capillaire se totalise par la valeur $r^2\pi H\sigma$, où σ est le poids spécifique. C'est précisément la tension de surface au niveau du ménisque qui introduit ici les notions connexes de viscosité et de dispersion ionique des éléments de l'eau. Si l'on considère que pour l'eau pure, la hauteur H sou-

levée serait théoriquement de plusieurs kilomètres pour un diamètre de 5 micro-microns, on comprend l'importance des variations incessantes du calibre des pores capillaires sous l'influence des oscillations du pH, de la radiation, des actions ioniques spécifiques.

Une déduction s'impose de ces considérations sur les protéines et les propriétés physiques des membranes qui amplifient leur activité : l'existence d'un catalyseur fonctionnel, dynamique, n'est pas une pure hypothèse et, par le fait d'une sélection ionique opérée au niveau des pores capillaires, on peut fournir à de nombreuses réactions, dont l'exacte notion se rattache à des lois complexes de la thermodynamique, une explication d'accord avec les phénomènes observés. Le bref exposé qui précède nous permet de considérer un aspect un peu spécial de la question. Les individus chimiques ont une température de réaction qui leur est propre et, quelles que soient les propriétés des protéines, dont on tire parti pour mettre en lumière le principe de la sélection ionique par la membrane (P. Girard), il faut bien convenir que pour que l'exercice de cette faculté provoque une réaction analogue à la production au niveau de la muqueuse gastrique de HCl, il existe nécessairement, entre les calories qui ne sont pas fournies et les quanta de mouvement vibratoire indispensables, une relation d'identité. Et ceci explique pourquoi des facteurs, si divers en apparence (lumière, électricité, radiations de toute espèce, capillarité...) sont capables de produire *in vivo* la même réaction.

La concentration en ions, H du sang, de la lymphe, du liquide lacunaire, implique des modifications dans

l'équilibre des autres ions (K' , Ca'' ...). Les variations de capillarité des vaisseaux cutanés seraient totalement anarchiques si n'intervenait sans cesse la propriété d'imbibition hydrique des granules protéiniques, avec le concours de diverses hormones et la régie du système nerveux. D'après M. Volterra, nous l'avons vu, l'action sympathique s'exercerait par la diminution des ions-H dans le colloïde conjonctival, où s'opérerait de ce fait une libération d'ions Ca'' , réalisant une prédominance des OH, une alcalinisation du milieu, un dégonflement des protéines et, finalement, une réduction du calibre du capillaire. Un mécanisme diamétralement inverse, dans lequel interviennent cette fois, les ions- K' provoque l'imbibition hydrique des protéines de la couche adventitielle et la dilatation. Et voici qui nous ramène à la notion primordiale du caractère amphotère des protéines. L'influence que nous venons de rappeler des ions Ca'' et K' , en étroit rapport avec l'hydratation et la déshydratation, nous conduit, tout naturellement à examiner, avec P. G. Unna, la notion si intéressante de l'étagement histologique et fonctionnel, dans la peau, des protéines alcaline, neutres et acides. En raison du perfectionnement des techniques de coloration, il est aujourd'hui possible, par des teintures appropriées, de révéler la réaction dominante des tissus et, dans ceux-ci des granules protéiniques. Cette caractérisation est fort nette pour le noyau ; si le cytoplasma ne comporte que deux variétés d'albuminoïdes, l'une acide (granuloplasme), l'autre alcaline (spongio =), le noyau offre à considérer trois sortes de protéines : acidalbumine, mésoplastine, globuline (ou plastine).

Dans l'étage supérieur, les colorants basiques signalent la présence des « Saure Kerne » : c'est le lieu où prédominent les ions H^- ; la mésoplastine de l'étage moyen ne paraît compter que peu de « O-Orte ». Tout au contraire, le séjour de prédilection de ceux-ci est bien nettement le milieu plastinique où dominent les ions -OH . Une technique simple en illustre la définition :

Technique. — Les coupes, passées aux alcools, sont incluses en celloïdine. Une bonne coloration à l'Hémalun en assure l'imprégnation énergique. On les lave soigneusement à l'eau et on les plonge pendant X minutes dans une solution de safranine à 1 pour 100. Elles sont ensuite rincées à l'eau et mordancées au tanin à 25 pour 100 jusqu'à virage au rouge-violet de la teinte primitivement rouge. On élimine par l'eau l'excès d'acide gallique et on différencie dans l'alcool absolu. Enfin, les coupes sont passées à l'essence de bergamote (éclaircissement), au xylol et montées au baume.

La safranine employée ici est celle qui répond à la formule de Hollborn, c'est-à-dire un mélange de Tolu-Safranine et de Phéno-Safranine. Elle se dissout mieux dans l'alcool/eau distillée que dans l'eau pure. On chauffe 1 gramme de Safranine-O dans un tube au bain-marie avec 1 centimètre cube d'alcool à 95° et 300 centimètres cubes d'eau distillée ; on filtre.

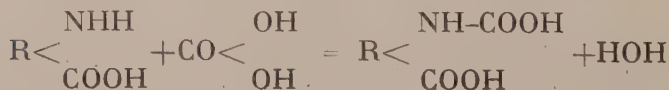
« Dans cette double coloration, les corpuscules du noyau et les noyaux acides sont seuls colorés en rouge par la Safranine. Au niveau de la peau, on suit la transformation des noyaux normaux en noyaux acides dans quelques-uns des plus jeunes éléments épithé-

liaux ». La substance fondamentale (Plastine), normalement bleuâtre, se colore en rouge : tout le noyau apparaît avec un semis de grains rouges et les corpuscules du noyau sont teints en bleu-rouge sur une coloration de fond rouge-violet...

Le point important en tout ceci est la relation évidente entre les alcalo-protéines et les points d'oxydo-réduction. Il semble que plus on s'éloigne des zonules où affluent les éléments vecteurs d'oxygène pour remonter vers les cellules kératinisées, plus l'acidité du milieu s'accuse, ce qui appuie nos constatations antérieures. Et c'est précisément dans cette région où se concentrent les ions-H que nous trouvons des acides aminés : tryptophane ; tyrosine, qui est une transformation de la dioxyphényl-éthanol-méthylamine, que nous retrouverons à propos des pigments.

LES AMINO-ACIDES

Si les protéines du noyau sont des « lieux d'oxygène » (P.-G. Unna, *Histochemie der Haut*, 1928), et spécialement dans la zone acidophile, on peut se demander pourquoi, dans la région où commence à se préciser le caractère acide, débute le processus de kératinisation. Si, d'autre part, la réactivité amphotère des albuminoïdes paraît assurée par la présence des groupes COOH et NHH en équilibre, selon le concept de nombreux auteurs, quelle raison pouvons-nous donner de la constante présence, dans la zone des « saure Kerne », du tryptophane, par exemple, et de la tyrosine ? Il y a lieu de penser que le même couple phosphore-calcium, dont nous avons déjà parlé, se trouve, dans cette dernière zone, engagé irréversiblement dans une combinaison nucléo-protéinique à réaction nettement acide, synthétisée par le noyau. Quel rôle peuvent jouer dans ce mécanisme les amino-acides, c'est ce que nous nous efforcerons de préciser. Les protéines, le fait est connu, donnent des amino-acides. Le formaldéhyde, le glycérol, en milieu où dominant les OH, peuvent exercer une action dissolvante sur les protéines et, donc, favoriser une action tryptolytique ; dans un milieu où s'opère une glycolyse, COO peut se fixer sur les acides aminés, à la faveur des OH, et donner des acides carbamiques, étape ordinaire de la constitution de l'urée :



Dans un milieu où s'opère une synthèse de nucléoprotéides, le glucose est nécessaire. La présence du couple P-Ca, à la faveur des ions H^+ libres, dans un sol plus ou moins tamponné, assure la formation des hexoses-phosphates. Une autre voie permet d'aboutir aussi par l'acide lactique au glycogène : l'alanine et d'autres amino-acides peuvent donner de l'acide lactique et même directement du glucose (Ringer et Lusk, Dakin, Embden). La libération d'alanine au niveau des téguments est très probable. Pour expliquer *in vitro*, c'est-à-dire en milieu anormal, la formation de glucose à partir de cet amino-acide on doit, en raison de l'absorption de chaleur par la réaction, recourir à la notion du couplage. Mais nous savons avec quelle facilité les biocatalyseurs remplacent les couplages. L'alanine fixe aisément le radical phényle pour donner un autre aminé très oxydable, dont le rôle dans la pigmentation tégumentaire est aujourd'hui bien démontré (Br. Bloch, H. Dejust). Nous sommes ici encore en présence d'un jeu d'OH, dont il importe de pénétrer l'ordonnance. Et cette alternative nous paraît d'autant plus grave que toutes les réactions de la chimie « organique » semblent *a priori* possibles à partir de CHOH. Nos protéines de la peau sont donc capables, en évoluant vers la condensation du cytoplasme en nucléoplasme, et selon des valeurs variables de pH, en passant d'un milieu basique à un suspensoïde sur lequel agissent de nombreux ions H^+ libres, de libérer des amino-acides. Ceux-ci peuvent eux-mêmes entrer en combinaison avec le glucose ; ce glucide est produit facilement par des amino-acides : l'exemple de l'alanine le prouve. Parmi les étapes

de cette formation, l'aldéhyde glycérique peut être relevée ($\text{CH}^2\text{OH} \cdot \text{CHOH} \cdot \text{COH}$), ce qui peut nous expliquer la formation des lipides avec le concours du couple P-Ca; tandis que, sous la même influence, des hexoses-phosphates prennent naissance, ce qui nous conduit au glycogène. Dans les milieux où domine OH, une combinaison s'ébauche entre glucose et amino-acides : au cours de la réaction, la diminution des deux composants se fait en concordance et, en milieu riche en H^+ libres, la résolution s'opère. On a envisagé l'hypothèse de l'existence d'un équilibre entre la forme lactonique 1-4 du glucose et sa forme acyclique (groupe aldéhydrique CHO libre). Un tel équilibre, pour une concentration progressivement décroissante en ions- H^+ libres, s'établit en faveur de la forme en CHO de l'hexose, et celle-ci entre en réaction avec le groupe aminé. Cette facile combinaison entre glucose et amino-acide souligne la parenté du CHOH de l'aldose et de CHOH formaldéhyde. Ce dernier se combine, en effet, avec la plus grande facilité avec les acides aminés. Il se combine également avec certains aminophénols (W. Cramer), surtout en milieu protéinique. Dans la digestion trypsique des protéines prend naissance une β -imidazol-éthylamine, qui est peut-être le constituant principal de l'hormone hypophysaire. On trouve aussi dans la kératine la phénylalanine, à laquelle nous avons fait allusion à propos de l'alanine. Et, à ce propos, pour ouvrir un horizon sur le rôle des amino-phénols dans la pigmentation, il existe entre la phénylalanine et la tyrosine des relations de parenté assez étroites ; cet amino-phénol est en effet la 4-oxyphénylalanine ; et, d'autre part, dans la tyro-

sinase-réaction, on saisit une étape dihydroxyphénylalanine. La tyrosine donne, par oxydation, la dopa ou 3-4-dioxyphénylalanine. Il y a de 3 à 4 pour 100 de cet aminé dans la kératine épidermique. Il se dissout aisément par NH_3 , ou à la faveur d'une certaine concentration en ions- H^+ libres. Sous l'action d'une diastase appropriée, la tyrosinase, il donne COO , NH_3 et de l'acide homogentisique (acide hydroquinone-acétique). On révèle aisément la présence, dans les jeunes feuilles étiolées de certains végétaux, de la tyrosine, en les traitant par l'alcool : on voit, sous le microscope, se former les fins cristaux caractéristiques en houppes soyeuses. S'agit-il ici, dans la zone kératinisée de l'épiderme, d'une évolution particulière des glucides ? C'est très possible. Un dérivé par méthylation de la tyrosine, amino-phénol lui-même, a la propriété de disséminer le glycogène dans la peau, comme dans tous les tissus ; et le glycogène, en retour, accélère son oxydation, en provoquant ainsi sa propre « lyse ». Si nous considérons, par ailleurs, le rôle bien étudié de la dioxyphényléthanolméthylamine, à laquelle nous venons de faire allusion, dans la fixation tissulaire des ions Mg et Ca , ce qui explique l'activité vaso-constrictive de ce méthyl-amino-phénol, nous ne pouvons nous défendre d'établir un parallélisme entre l'action activante de la glycolyse manifestée par l'ion Ca et l'intervention indirecte de ce même alcalino-terreux dans le processus glycogénolytique. On a signalé récemment l'action de la 8-oxyquinoléine sur l'ion- Mg ; — et le rapport Mg/Ca est des plus net dans l'épiderme kératinisé — ; or, tous les alcaloïdes du quinquina (dérivés de la quinoléine) ont le

pouvoir d'empêcher l'action vaso-constrictive de l'adrénaline (Torsten Stake). Il semble donc que des quinoléines plus ou moins oxydées puissent intervenir dans le rapport Mg/Ca et entraver l'action de la dioxyphényl-éthanol-méthylamine (l-adrénaline) ou de son équivalent naturel sur la déshydratation des protéines de la couche adventitielle des capillaires par les ions-Ca ».

La divalence des ions -Ca et le double hydroxyle phénylique paraissent en concordance fonctionnelle : l'ion-Ca⁺⁺ serait ainsi attiré en raison de son appétit pour OH⁻, et c'est l'oxhydrile de la fonction CHOH, qui, comme dans le cas du cholestérol, fixerait Ca, ce qui pourrait expliquer une régression de la dioxyphényl-éthanol-méthylamine à l'état de dérivé para-hydroxilé de la phényl-alanine que l'on retrouve parmi les constituants de la kératine. Ceci pourrait expliquer, à la fois, la pigmentation et la kératinisation. Mais une question intéressante reste à poser : existe-t-il dans l'organisme une substance hormonale antagoniste de la l-adrénaline que nous puissions apparenter à la quinoléine ? Un fait est certain, c'est que des aminophénols, en tant qu'amines primaires aromatiques, réagissent sur le triolcool CH²OH. CHOH. CH²OH — qui, pour n'exister pas à l'état libre dans l'organisme, n'en est pas moins d'une grande fréquence en combinaison lipidique — pour donner des quinoléines phénylées, par oxydation en présence de S et de N. Il existe, d'ailleurs des phénylamines thio-sulfurées dont la notion conduit à celle de certains colorants capables de fonctionner comme oxydases (thiazines...). Et ceci nous explique l'introduction du noyau pyrrol et

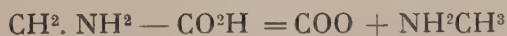
la formation de l'indol (phéno-pyrrol). On trouve dans l'ergot de seigle une base dérivée, par décarboxylation, de l'acide paraoxyphényl-amino-propionique (tyrosine) : la paraoxyphényl-éthylamine (tyramine) ; histamine et tyramine voisinent dans les mêmes éléments végétaux. L'ergotamine, amino-phénol de même provenance, diminue la glycémie diabétique et, donc, a une action nette sur la glycolyse (H. Morretti). La dioxypényl-éthanol-méthylamine, dont l'action hyperglycémiant est bien connue, agit en disséminant le glycogène, ce qui multiplie naturellement les points d'oxydation tissulaire et les points de transformation glycosique par hydratation. Se forme-t-il, sous l'influence de l'adrénaline, un complexe polyamylose-calcium qui préparerait l'éthérification de l'hexose et la constitution d'un aldose-phosphate de Ca, la chose est fort possible. C'est ainsi, à la faveur du complexe P-Ca, que s'opérerait la scission de la molécule du glucose en deux molécules d'acide lactique et la réédification ultérieure de celle du glycogène. A côté des amines phénylées susceptibles d'exercer une influence sur le métabolisme des glucides, on connaît aussi une naphtylamine. On a même observé (Cloetta et Waser, 1913) que dans ce cas, comme pour la dioxypényl-éthanol-méthylamine, la monométhylation augmente l'activité. En effet, la tétrahydronaphtyl-méthylamine a la propriété très caractérisée de mobiliser les réserves de glycogène et d'en favoriser la combustion, qui se manifeste chez le lapin par une hyperthermie de plusieurs degrés et une élimination d'azote sensiblement accrue. Il est bien démontré que cette action est purement périphérique. La réparti-

tion du glycogène est d'ailleurs beaucoup plus générale qu'on ne le croyait à l'époque où fut faite l'observation que nous venons de relater. Et, en particulier, P.-G. Unna en signale la présence dans la couche cornée : « La kératinisation a déjà donné naissance à une assise de cellules, complètement évoluée dans l'infra-basale, que celle-ci n'est pas noircie par l'acide osmique ; elle n'appartient pas au « cadre noir » (Langerhans, 1873) ; en effet, l'acide oléique lui fait encore défaut. Par contre, elle est remplie par la substance-mère de cet acide, par l'hydrate de carbone glycogène. (Unna *Histochemie der Haut*, 1928).

Ce qu'il ne faut pas perdre de vue, c'est l'influence considérable du calcium, sous la forme probable du complexe P-Ca. Il est vraisemblable que les phénolases, qui donnent naissance aux quinones en traitant les phénols, ne soient autres que des sels de Calcium à acide organique, peut-être (P. Thomas). Certaines moisissures (Citromyces..) sont aptes à produire de l'acide citrique en traitant les sucres, et ces mêmes microorganismes donnent avec l'acide quinique des phénols et des quinones. Les sels de fer suffisent à la transformation de l'hydroquinone par exemple, en quinone, par double déshydrogénation. L'acide homogentisique, qui prend naissance dans l'oxydation par la tyrosinase (de la macération glycinée de « Russula ») de l'acide paraoxyphényl-amino-propionique (tyrosine), est une hydroquinone acétique. Des traces de Ca ont été reconnues nécessaires et suffisantes à la dépolymérisation des polyamyloses, des polyglycérides et des polypeptides de la graine en germination sous l'influence de l'air humide.

On trouve aussi, dans la couche cornée épidermique, à côté de la phénylalanine et de la tyrosine, l'acide α -amino- β -isopropyl-propionique, qui entre, dans la proportion de 15,3 pour 100, dans la composition de la kératine, et un dérivé du pyrrol : l'acide α -pyrrolidine-carbonique. Ce dernier corps provient, par substitution à un H d'un carboxyle, du tétrahydropyrrol ou pyrrolidine, base fréquente chez les végétaux. Nous sommes ici très voisins de ce noyau hémopyrrol (éthyl-diméthyl-pyrrol), commun à la chlorophylle et à l'hémoglobine, et que nous retrouverons sous ce chef. Cet acide pyrrolidine- α -carboxylique, qui est très intéressant par cette fixation en α de COO.H (faculté qui joue sans doute dans la photosynthèse du formaldéhyde), peut provenir de l'acide glutamique, autre aminé que nous allons retrouver dans la peau en combinaison thionique. L'oxyproline, qui est ce même acide α -pyrrolidine-carbonique ayant fixé un O sur l'un de ses CHH, démontre ainsi la faculté de synthèse du formaldéhyde dont jouit la « proline ».

Le glycocolle entre, au taux de 25,8 pour 100 dans la composition de la substance élastique des fibres, l'élastine, scléroprotéide facilement colorable par l'orcéine. Cette matière colorante, provenant de l'oxydation à l'air de la solution ammoniacale d'orcine, colore aussi en violet la fibroïne de la soie qui contient 36 pour 100 de glycine. Le Calcium paraît jouir de la propriété de transformer facilement le glycocolle en méthylamine :



Cet amino-acide donne avec le perchlorure de fer

une coloration rouge. Il est insoluble dans l'alcool. Sous l'action de l'hydrate cuivrique, il se forme des cristaux bleus de glyocolate de cuivre. Un bon solvant des acides aminés en général paraît être l'aldéhyde benzoïque. Cet aldéhyde, qui jouit de propriétés intéressantes au point de vue biogène, du fait de son oxydabilité très grande et des réactions qu'il donne à la lumière solaire, se forme vraisemblablement dans l'organisme par interaction des phénols et du formaldéhyde.

Déjà nous avons fait allusion à l'indol, que l'on trouve à la fois dans l'organisme humain qui nous occupe et, à l'état libre, dans les fleurs de *Jasminum Sambac* par exemple. L'indol, qui par oxydation catalysée donne cette magnifique couleur bleue de l'indigo, n'est autre que le phénopyrrol : on obtient industriellement l'indoxyle, substance mère de l'indigo, par fusion avec l'amidure de Sodium et oxydation à l'air du phénylglycocolle, qui est un amino-phénol ; cette note souligne l'importance des phénols aminés dans la production de la couleur. Cette curieuse propriété de l'oxhydrile phénolique en présence de NH paraît jouer un grand rôle dans la pigmentation. Or, cet indol qui conduit à l'indigo par oxydation provient lui-même d'un acide aminé fort répandu, le tryptophane. L'acide β -indol- α -aminopropionique est un produit de l'activité des tryptases, généralement répandues dans l'organisme, sur les polypeptides. Il y a 1,2 pour 100 de tryptophane dans la kératine. Avec le formaldéhyde et l'acide sulfurique, en présence de perchlorure de fer, il donne une belle coloration violette. Cette même coloration est donnée par

le glucose réagissant sur l'acide-amino en solution chlorhydrique *N* sous l'influence d'une douce élévation de température ; une surchauffe amène la formation d'un précipité noirâtre à allure de « mélanine ». Le tryptophane a pour formule celle du phéno-pyrrol dans laquelle, en 2, une chaîne amino-propionique a été substituée à un H. C'est, en somme l'indol « habillé » en acide-amino, et il semble bien que ce corps synthétise les fonctions les plus aptes à la mélanogénèse. Dans l'épiderme au moins, ce processus peut être activé par la radiation : il est bien probable que c'est l'ordre normal pour la race noire. Phénomène de nature chimique par son terme récepteur, il est de nature physique par la modalité vibratoire catalysante : celle-ci a donc une activité propre qui, par le moyen d'un résonateur organo-minéral, peut être le complexe Phosphore-Calcium avec un substrat protéinique, fait passer l'oxygène moléculaire OO à l'état de $-O-O-$ actif. C'est, on le voit, la communication d'un rythme, basé sur un régime spécifique de quanta, au diélectrique intra-atomique. Pour la radiation à forme ultraviolette, l'optimum paraît compris entre 2.500 et 3.130 angströms.

Il peut être intéressant de faire, dans le liquide phlycténulaire dont nous reparlerons, la recherche du phénopyrrol. Voici une méthode simple qui utilise comme réactif révélateur une combinaison de la benzaldéhyde avec la diméthylamine, en solution à 2 pour 100 dans l'alcool. On ajoute un demi-volume de ce réactif au volume de liquide en examen. Après 10 minutes, on verse dans le mélange, et goutte à goutte, une solution à 25 pour 100 d'HCl dans l'eau distillée.

Il se produit une coloration rouge. Seuil de sensibilité : $1/10^6$. Le formaldéhyde peut, dans des conditions analogues, fournir une réaction très sensible du tryptophane (Ehrlich).

On mélange, lentement et avec précaution, 5 c.c. d'une solution chlorhydrique (N/10) de Formol, à tel taux que la quantité totale du liquide en réaction en contienne 0,375 milligrammes pour cent, avec 5 c.c. du liquide contenant le tryptophane, et on ajoute 10 c.c. d'acide suflurique concentré. La coloration produite varie du bleu-violet au rouge-violet. Quelques gouttes de perhydrol l'activent (E. Komm).

Une modification apportée à cette technique permet un dosage colorimétrique :

au liquide dans lequel on recherche le tryptophane on ajoute, pour un volume de 2 c.c., 1 goutte de formaldéhyde à 2 pour cent et 15 c.c. d'HCl concentré ; et 10 minutes après, on verse dans le mélange X à XII gouttes d'une solution à 0,05 pour 100 de nitrite de sodium. On obtient une *coloration violette*.

Dans une fiole jaugée de 20 c.c., il est facile de compléter le volume avec de l'acide chlorhydrique au même taux et de comparer, selon Fuerth et Lieben, avec une solution étalon d'un violet d'aniline (P. Thomas, *Chimie biologique*).

Il est bon de rappeler qu'une méthode analogue caractérise, par une teinte verte, la Tyrosine. Le formaldéhyde est donc tout à fait apte à produire, en milieu dont on a élevé la cH , la quantité de molécules d'eau nécessaire pour amener ces aminophénols à l'état de pigments.

Nous ne pouvons abandonner cette question des

amino-acides sans avoir dit un mot de la Cystéine qui, par la situation moléculaire de son soufre, remplit, en association avec l'acide glutamique, une fonction considérable dans les processus oxydo-réducteurs intra-cellulaires de la peau. Les travaux de M. Loeper et de ses collaborateurs, J. Decourt et Lesure sur les variations de l'accumulation dans le tégument du soufre, après surrénalectomie unilatérale, démontrent un parallélisme avec la thiémie, et soulignent la relation de concomitance avec la surproduction addisonnienne du pigment amino-soufré, la mélanine. Nous savons déjà que le tryptophane, par son noyau phéno-pyrrol et sa chaîne latérale amino-propionique, présente dans ses relations avec le glucose une aptitude **mélanogénétique** souvent remarquée. On a attribué au froid, en raison de son activité sympathicotonique, une influence favorable à la pigmentation cutanée (R. Sthal et G. Simsch, 1927). Et, comme la réaction **mélanogénétique**, dont nous venons de parler, s'opère sous l'influence d'une augmentation de température, il y avait tout lieu de penser que le catalyseur est précisément le soufre. Or les combinaisons thiosucrées naturelles sont connues : celle, en particulier, de l'adénoside de la Levûre (Suzuki) où le dosage a révélé un groupement méthylthiol (P. A. Levenne et H. Sobotka, *Journ. biol. chem.*, 1925).

On a reconnu depuis longtemps la présence de soufre dans l'hormone pancréatique, à propriété glycolytique caractérisée. On peut admettre que le soufre intervient ici, avec sa qualité spécifique d'accepteur d'hydrogène, pour rompre l'enchaînement des CHOH de la molécule glucidique et permettre le couplage

réactionnel ordinaire des oxydations *in vivo* (réduction). Plusieurs rapprochements seraient à faire, qui sont capables de donner une certaine lumière ; en voici un. L'insuline, dont nous venons de parler, entrave l'oxydation des polyhydrophénols par l'eau oxygénée et cette action « antioxygène » se produit aussi sous l'influence d'autres protéines soufrées surtout en présence de Tryptophane ou de Tyrosine. Ceci ne paraît pas prouver autre chose que l'action antioxygène serait un simple fait de concurrence réactionnelle. Une étude est à faire, d'autre part, de l'aptitude commune du radical CH^3 et des CHOH des sucres à provoquer la diurèse : il reste à se demander si le soufre, très puissant réducteur en association avec le formaldéhyde, n'est pas le créateur des groupes CHH aux dépens de CHOH . La fonction acceptrice d'hydrogène S-H de la cystéine sulfurée (Cystéine à 26,27 p. 100 de S) libérerait les oxhydriles formaldéhydiques des sucres et passerait à l'état de groupe méthylthiol. Des études portant sur l'ultra-filtration de solutions d'insuline ont montré que le sédiment retenu par le collodion est 100 fois plus actif que l'hormone première. Or, cette portion non filtrée contient la protéine soufrée et pas de phosphore (T. C. Taylor, C. E. Braun, E. L. Scott, *Americ. Journ. Physiol.*, 1925).

Ceci permet d'introduire une objection. L'activité hormonale pancréatique libère COO ; et d'autre part, une loi empirique de migration veut que l' OH lié à un atome de carbone cède facilement son H pour donner un carbonyle, passant rapidement à l'état de dioxyde, si il est libéré.

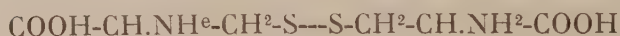
Voilà qui est vrai ; mais, *in vivo*, le point de vue est sensiblement moins théorique. Une autre hormone intervient, sorte de tryptophane triodé et à chaîne latérale désaminée. La thyroxine est l'agent actif de cette protéine iodée qui s'oppose à la protéine soufrée : celle-ci assure les réductions et celle-là les oxydations tissulaires. D'autre part, il est indispensable, en tout ceci, de faire intervenir l'état d'ionisation des éléments de l'eau. Une activité dissociative en faveur d'un pH acide favorise l'opération réductrice et, au contraire, le pH alcalin facilite les oxydations. Il est intéressant de rattacher cette influence au pH à l'opinion défendue par Kendall au sujet de la thyroxine. Cet auteur pense que le noyau pyrrol de l'indol, l'un des constituants de la molécule aurait la propriété de s'ouvrir et de se fermer, peut-être au prorata de la teneur en iode, entraînant ainsi une alternance des oxydations et des réductions. Et ici jouerait le double principe de N accepteur d'H en milieu acide — et constituant, dans ce cas, un groupe iminé NH — du fait de la migration de l'H oxhydrilique qui donne naissance à une forme cétonique qui fut isolée, comme d'ailleurs le fut la forme érolique, due à la présence instabilisante de l'OH-alcool. La température nécessaire pour produire le glissement des molécules oscille de 46° de la forme érolique à la forme cétonique. Cette variable introduite par l'oxhydrile nous rappelle que le catalyseur dynamique (lumière-résonateur) jouit d'une faculté analogue. Il doit exister un desmotropisme photodynamique qui serait l'effet, sur le noyau phénopyrrol, de la projection d'un certain nombre de quanta de vibration agissant, par le moyen d'un réso-

nateur protéino-minéral, sur le coefficient de répartition ionique des éléments de l'eau.

On peut se demander, en considérant l'extrême facilité avec laquelle l'anion S^{-} se combine au cation H^{+} , pourquoi les organismes vivants n'ont pas à souffrir de la toxicité bien connue de H^2S . L'examen de la formule de la cystéine



montre le caractère préférentiel des combinaisons hydrogénées du Carbone et de l'Azote sur celle du Soufre. Ici, comme en de nombreux cas, O agissant comme accepteur d'H enlève deux atomes d'hydrogène sous la forme d'eau et provoque la condensation de la cystéine en un diamino-acide riche en soufre (26,67 p. 100). La cystine

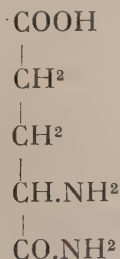


se détache facilement par hydrolyse alcaline de la molécule protéique (kératine des cheveux : 13 p. 100). Une telle opération est notoirement catalysée par le glycogène. La Cystine pure est précipitée presque quantitativement (97 p. 100) par l'acide phosphotungstique, et son soufre peut être dosé par ce procédé. Mais après hydrolyse acide (HCl) 40 pour 100 seulement de la cystine sont précipités : il y a lieu de penser qu'un isomère se forme, dont le phosphotungstate est plus soluble. Sous quelle forme ce S se trouve-t-il dans la fraction aminée ? (H. Aders Plimmer et J. Lowndes, 1927). La variabilité très grande des formes du soufre lui procure des propriétés physiques curieuses. Le soufre rhomboédrique, par exemple, est soluble dans

le glycérol et dans l'éthylène-glycol en donnant au-dessous de 160° des solutions incolores qui se teintent en bleu de plus en plus foncé, au fur et à mesure que la température s'élève. Deux cristaux d'acide borique suffisent à décolorer la solution (Weimarn, 1926). Le fait que dans l'acide borique le bore est uni à trois OH explique cette décoloration (cas du leuco-indigo...).

Le rôle d'accepteur d'hydrogène dévolu à ce métal-loïde, et selon la conception déjà ancienne de J. de Rey-Palhadé, celui de vecteur des cations H (philothion), démontrent l'importance du soufre qui, en déplaçant les ions-H⁺, permet, entre autres réactions, les oxydations, la constitution des aminés, et probablement la formation de nombreuses molécules d'eau par détachement des OH. Cette double fonction d'accepteur et de vecteur d'hydrogène fait comprendre la possibilité, pour le glutathion, de remplir le rôle de régulateur du pH. Donateur d'hydrogène sous la forme dite oxydée et accepteur sous la forme sulfuryle (Thunberg), le dipeptide résultant de l'association acide glutamique-cystéine est très généralement réparti dans le tégument humain. Il est intéressant de nous renseigner sur les propriétés et la constitution et le rôle particulier de chacun des composants du glutathion.

Un apport de HOH à la glutamine, compagne assidue de l'asparagine chez les végétaux,

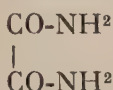


fixe H sur NH^2 , qui part à l'état d'ammoniaque et lui substitue OH, produit par l'union assez lâche d'un atome d'oxygène vigoureusement happé par CO passant à l'état de dioxyde et d'un atome d'H fonctionnant en cation pour donner à COOH son caractère acide. C'est exactement ce qui se passe dans le cas du plus simple des acides aminés, l'acide carbamique, mais en sens inverse, l'acide carbonique perdant un de ses deux OH auquel est substitué un NH^2 ; cet amino-acide fait la transition avec les amides. Cet aminacide, très voisin de l'urée et très voisin du carbonate d'ammonium, pourrait nous ouvrir un horizon sur le rôle organo-réactionnel de Ca : l'affinité considérable de CO^2 , en milieu où dominant les OH, pour la cation $\text{Ca}++$, explique la facilité avec laquelle les amino-acides se trouvent désaminés, si bien que la glycolyse facile doit entraîner une désamination importante. Par l'intermédiaire de l'acide carbamique on peut suivre une progression démontrée du formaldéhyde vers l'urée. Celle-ci, se forme abondamment et à la température ordinaire par l'action oxydante du permanganate de Calcium sur le formol en présence d'ammoniaque (R. Fosse).

Dans des conditions analogues, le glucose doit préalablement fournir, par élévation de la température, quelques CHOH formaldéhydiques.

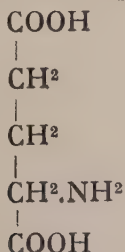
Par l'acide carbamique aussi nous gagnons le groupe des amides-acides amines où se classent asparagine et glutamine. On entrevoit le mode de dérivation de ces corps des acides-alcools (diacides) par la substitution dont nous venons de parler : de tels acides d'ailleurs proviennent des sucres. Par déshydratation des sels

ammoniacaux de ces diacides-alcools, *in vivo*, on obtient des diamides, puis des dinitriles. Dans un ordre d'idées voisin, l'oxydation du glycérol conduit par l'acide oxalique et un diéther, avec l'aide du Soufre au titre d'accepteur d'hydrogène, aux éthers sulfocyaniques si fréquents chez les végétaux, et dont certains sont très connus pour leur propriété rubéfiante sur la peau. Est-ce par l'intermédiaire de l'oxamide

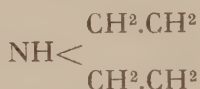


que l'oxydation permanganique du glycérol conduit, par élévation de température à une formation notoire d'urée ? C'est possible.

L'amido-diacide-monoaminé qui nous intéresse ici a une action hyperglycémiant très constante et capable de neutraliser, dans une certaine mesure, l'activité de l'hormone pancréatique — même à dose convulsivante — et, mieux encore, de faire en présence d'une telle dose, persister l'hyperglycémie. Comme ce phénomène bien étudié par Folk Nord (1926) ne se produit pas en l'absence d'adrénaline, il est permis de penser que la diaxyphényl-éthanol-méthylamine, en mobilisant les ions-Ca'', entraînerait la formation d'urée et de glucose aux dépens de l'acide glutamique.



Ce diacide est peu soluble et donne avec l'acide chlorhydrique des cristaux très peu solubles dans le chlorure de Sodium. Si on soumet cet acide amino-pentane-dioïque à une déshydratation énergique, on arrive à l'acide pyrrolidine-carbonique et à l'acide pyrrol-carbonique, produit de dédoublement de l'hémoglobine. La pyrrolidine vient du pyrrol par fixation de H sur les quatre CH du noyau pentagonal. Le pyrrol lui-même peut être obtenu de synthèse par déshydrogénation de la diéthylamine



On voit la série des relations possibles de l'acide glutamique (amino-pentane-dioïque) avec les noyaux du pigment sanguin et de la chlorophylle. On entrevoit, d'autre part, l'origine glucidique de ces noyaux, car le pyrrol est un dérivé fossile des « hydrates de carbone ». On a pensé (P. Thomas) que l'origine de la glycose-amine pouvait être en relation avec la constitution des dérivés pyrroliques. D'autre part, l'hémoglobine conserve avec le soufre des affinités nettes, les eaux d'Uriage, par exemple, entraînent la formation de sulfo-hémoglobine (J. Larat et C. Siebenmann), qui, d'ailleurs, est immédiatement désulfurée au contact de l'air, alors qu'elle résiste à l'action du vide profond.

Il est à noter que le glutathion, abondant dans l'épiderme en général et la paroi des vaisseaux (Walter, Madge Kaye), manque complètement dans la couche cornée et dans les fibres élastiques (Walter, Madge Kaye). Or, on retrouve dans la « Hornschicht » la

cystine, condensation de la cystéine et très riche en soufre. Qu'est devenu, dans le parcours des couches supérieures de l'épiderme, l'acide amino-pentane-dioïque venu des glucides ? Il a, selon la vraisemblance, continué son évolution vers le pigment sanguin à la faveur de la fonction acceptrice d'H du soufre. C'est encore par perte de deux H que deux molécules de cystéine s'unissent pour donner la cystine de la couche cornée.

En traitant des lamelles cornées prélevées finement au rasoir, on a aisément une source de sulfure de cystéine. On soumet ce matériel à l'hydrolyse par ébullition, avec deux fois son poids de HCl concentré, pendant six heures. On évapore ensuite dans le vide la solution pour chasser le maximum d'acide gazeux. Le résidu est dissout dans l'eau ; on le filtre sur noir animal ; on le fait bouillir avec du charbon divisé et on le filtre de nouveau. On neutralise par la soude. On peut faire cristalliser la cystine dans sa solution chlorhydrique par addition d'acétate de sodium. La cystine apparaît sous forme de petites paillettes hexagonales qui se dissolvent facilement dans l'ammoniaque.

Diagnose microchimique. — Un cristal de cystine ou un fragment de substance contenant de la cystine est placé sur un porte-objet dans une goutte de Soude normale. On chauffe légèrement pour évaporer ; on délaye le résidu dans l'acide acétique à 10 pour 100. On ajoute une fine gouttelette de solution de nitroprussiate de sodium à 5 pour 100; puis, un instant après, une goutte d'ammoniaque. On obtient une coloration rouge-violet transitoire (G. Denigès, 1924).

Détermination colorimétrique. — On a proposé (G. Hunter et B. A. Eagles, mars 1927) une méthode basée sur cette constatation préalable que 4,64 parties de cystine donnent la même coloration que 10 parties de glutathion :

Technique : Dans un petit tube à essai, on ajoute successivement et dans cet ordre, pour 5 c.c. de solution de cystine :

- 0,05 c.c. de NaOH normale ;
- on complète au c.c. avec de l'eau distillée ;
- 0,50 gr. de sulfate de Lithium,
- 2 c.c. de NaOH normale,
- 2 c.c. de sulfate de Sodium (s.s.).

On attend une minute et on complète le volume à 20 c.c. avec de l'eau distillée.

La coloration obtenue en cinq minutes peut être considérée comme relativement constante après un quart d'heure.

La comparaison est faite au colorimètre avec un standard à 0 mgr. 20 de cystine dans 20 c.c. d'eau.

On emploie la même méthode pour le glutathion. Dans la lymphe du tissu cutané on peut trouver du glutathion, et donc aussi dans le liquide phlycténulaire. Une comparaison intéressante peut être faite entre ce liquide et le fragment d'épiderme de même provenance, en observant rigoureusement la valeur du pH. Dans le tissu, la forme thiol est la dominante : en milieu riche en OH, où les oxydations sont naturellement faciles, en présence d'accepteur d'H⁺ (qui est la condition, primordiale de cette dominante, puisqu'il assure l'immobilité du facteur concurrentiel) pour une tension donnée de -O-O- actif, déterminée

par l'énergie spécifique des oxydases d'une part, et par l'importance de la masse des autoxydables de l'autre, le glutathion reste à l'état d'accepteur jusqu'à épuisement de la réserve oxydable ; quand cette opération est réalisée, le soufre du substrat glutathion-accepteur entre en lutte pour la possession de H^+ avec son redoutable rival, l'oxygène actif en surplus. Alors, il se forme de l'eau, et les facteurs d'ionisation reprennent leur service, S étant repassé à l'état de disulfure -S-S-. Il va de soi que si cette forme était rigoureusement libre, « en pointe fonctionnelle », elle donnerait bien vite du gaz sulfhydrique toxique ; il n'en est rien *in vivo*, du moins de manière permanente. En effet, S ne jouit pas vis-à-vis de H^+ de sa valence dianionique : l'équilibre est constitué entre S et le carboxhydrile « en pointe fonctionnelle », dont l'H conserve une relative indépendance cationique ou, plus exactement, l'acquiert, du fait de la préférence de C pour son état de dioxyde. Cet équilibre ne serait rompu que par le départ d'un NH^2 à l'état d'ammoniaque ; or, le N voisin est retenu dans un groupe iminé. C'est par cet NH que s'est opéré « l'accolement » du diacide, par substitution classique de $NH(H)$ à l'OH du deuxième carboxhydrile, et ici encore s'exerce la concurrence affinitaire de CO et de N. Et ainsi, il ne peut s'opérer de combinaison sulfoxydée.

Le glutathion est localisé dans la région centrovitale de l'épiderme. A. Giroud a démontré histochimiquement sa présence dans le corps muqueux de Malpighi ; il a noté en outre, ce qui concorde avec ce que nous avons dit plus haut, sa brusque disparition par le processus de la kératinisation. Nous devons

admettre, par voie de conséquence, la disparition dans une constitution moléculaire étrangère à la cystéine du dernier $H+$ libre sur ce champ réactionnel : il se constitue là une dernière molécule d'eau et $-S-$ s'unit à $-S-$, c'est-à-dire que la cystéine va passer à l'état de cystine.

Une modification de la méthode de dosage du glutathion proposée par Tunicliffe a permis à M^{me} Randoin et à René Fabre d'évaluer, chez le pigeon carencé en vitamines hydrosolubles B, et en crisepol ynévritique, le décalage du taux du glutathion réduit : il y a appauvrissement de cette valeur (indice d'un moindre approvisionnement en ions- $H+$ libres), en concordance avec une élévation du taux des substances réductrices non sulphydrilées (indice d'une baisse de la valeur glycolytique, en particulier). L'observation est d'autant plus intéressante que l'on a montré (Ph. Joyet-Lavergne, 1927) la superposition exacte du glutathion et du chondriome qui figure le potentiel d'approvisionnement. Chez les Sporozoaires, en particulier, le chondriome est le support du glutathion. Ainsi se constituent des « lieux d'oxydo-réduction » signalés par les techniques au nitroprussiate de sodium, au chlorure d'or, à l'acide picrique. D'autres travaux de M^{me} Randoin et de H. Simonnet ont accusé l'interdépendance du facteur vitaminal B et des glucides. La diminution de la forme acceptrice d' $H+$, en relation avec une augmentation des principes glucidiques, semble traduire simplement une baisse du degré d'ionisation de l'eau.

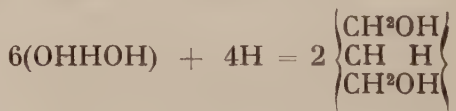
Un curieux effet de la radiation ultra-violette est d'augmenter considérablement la labilité de S, qui

devient aisément oxydable et peut passer à l'état de dioxyde, de trioxyde et même fixer les éléments de l'eau pour donner l'acide sulfurique. Les parties insolubles ont un pH plus acide (apprécié au rouge de méthyle) (L. Monnier et G. Rey, 1926). Il serait intéressant d'étudier l'activité radiante solaire sur les glucides ou les graisses, en vase de quartz, avec ou sans résonateur, et sous l'influence de divers complexes organo-sulfurés : essence de menthe poivrée (à diméthylsulfure $(CH^3)^2S$; cette essence possède une certaine activité cholagogue) ; l'essence d'ail (hypotenseur), qui contient un sulfure d'allyle ; l'essence de cochléaria (révulsif) à isosulfocyanate de butyle ; l'essence de Sinapis (révulsif) renfermant un isosulfocyanate d'allyle ($C^3H^5N = C = S$), provenant du dédoublement d'un glucoside : la sinigrine, sous l'action d'un ferment : la myrosine. Traité par un excès d' NH^3 , en présence d'alcool, l'isosulfocyanate d'allyle se convertit même à froid en thiosinamine.

$C^3H^5N = C = S + NH^3 = C^3H^5-NH.CS.NH^2$ (thiosinamine), laquelle a une action plastifiante sur les cicatrices vicieuses.

A propos de l'activité propre du glutathion sur les cations H libres, qu'il emprunte au milieu, en sa qualité d'accepteur, pour en opérer le transfert, il est intéressant de considérer l'action catalysante, à ce même point de vue, du sulfite de sodium sur la production de glycérine par les Levûres de vin. Ces organismes sont spécialement influencés, dans cette élaboration, par la concentration en ions- H^+ . Le sulfure de sodium augmente la production de glycérine mais ralentit la réaction ; au contraire, le sulfite facilite et

accroît le rendement aux dépens du sucre (Y. Tomoda, 1924). Or, la production de glycérol par un chondriome, sous l'influence du sulfure organique dont nous avons parlé, est une question qui ne paraît pas avoir sollicité de nombreuses recherches. Et cependant qui peut affirmer que la lipolyse digestive soit la seule source du trialcool ? Nous sommes même autorisés à penser, étant donné le dispositif histochimique signalé par P. G. Unna de la superposition fonctionnelle des « Oelsäureschicht » et « Glycogenschicht », qu'il existe une relation métabolique précise entre le glucide et l'acide gras qui en dérive, où s'affrontent les qualités réactionnelles de l'« hexalcool » glucose, capable de fournir du glycérol sous l'influence d'un accepteur de cations H, selon le schéma réel :



d'une part, et les aptitudes photo-métamorphiques de certains lipides d'autre part. Que la synthèse, en d'autres termes, des lipoïdes par la peau soit ordinaire, paraît une notion difficilement révoquée. Il y a dans le tégument le glucide alcool-formaldéhydi-que, générateur de glycérol à la faveur du glutathion, les trioléines dérivées du glycogène, agissant lui-même comme facteur d'hydrolyse alcaline en milieu riche en anions OH, avec l'indispensable concours du couple P-Ca accepteur de ces mêmes anions. Ce couple a, de plus, une action radio-résonatrice sur laquelle il est bon d'attirer l'attention. Quant à la base choline, ses relations originelles avec la triméthylamine et l'oxyde d'éthylène, l'apparentent au glucose et à la glycérine :

c'est le cas de cet autre amino-alcool tout proche, la bétaine, née dans une usine à glucides : la feuille de la betterave. La synergie fonctionnelle des activités enzymatiques s'appliquant aux protéines, aux glucides et aux lipides, est une valeur liée aux variables de la cH et du glutathion.

Des observations cliniques de Campanacci sur l'emploi auxiliaire du soufre dans la cure du glycodiabète (Parme, août 1927), il résulte que le soufre a, sur le « métabolisme hydrocarboné » et ces facteurs synergiques dont nous venons de parler, une action certaine. Cette heureuse influence se manifeste, entre autres signes, par une légère augmentation, mais constante, de la réserve alcaline — ce qui accuse un jeu normal des accepteurs de cations H —, un abaissement des combustions organiques qui va de pair, un relèvement de la thiémie enfin, dont bénéficie l'organosulfure. Si bien qu'il apparaît nettement que le processus de la glycolyse tissulaire, qui est entretenu par une activité hormonale spécifique, n'atteint son rendement normal qu'avec le concours modérateur du glutathion. Le rôle d'« antioxygène » (Moureu, Dufraisse) attribué, il y a quelque temps, au Soufre, correspond, somme toute, à cette affinité concurrentielle de S et de O pour le cation si mobile H. On connaît l'action renforçatrice du pouvoir accepteur d'hydrogène, et donc réducteur en un deuxième temps, de l'hydrosulfite de Sodium par le formaldéhyde, et, d'autre part, l'intervention spéciale de ce dernier corps, base de l'édifice moléculaire glucidique, dans la « fixation » des amino-acides (procédé de dosage, etc). En outre, le fait que l'oxydation du glycérol

par l'acide périodique donne du formol, montre que l'oxydation des glycérides doit être avantagée par les activités coordonnées de CHOH et de l'organo-sulfure. Ainsi la protéolyse, la glycolyse et la lipolyse sont favorisées par le glutathion. Un mode de préparation facile du soufre colloïdal par le gaz sulfureux agissant sur l'hydrogène sulfuré en milieu aqueux démontre la mise en liberté du soufre et la formation d'eau : il y a donc en même temps libération d'un atome de O. On voit quelle peut être l'attitude du glutathion vis-à-vis des oxydases.

Les acides gras non saturés, engagés dans des combinaisons lécithiniques, ou sous la forme de glycérides, sont très sensibles à l'activation du processus d'oxydation à la faveur du soufre organique ; ceci peut expliquer une partie du rôle de l'insuline

Sous la forme sulphydrile, en suspension dans un sérum artificiel, en contact avec un glycéride oxydable avec une relative aisance (acide linoléique), le glutathion accélère nettement cette fixation d'oxygène.

L'activité de ce complexe organique soufré sur la chimiodinèse est équilibrée de manière curieuse. L'un des composants, l'acide glutamique est capable de stimuler la circulation protoplasmique, alors que l'autre est complètement inactif, du moins sous la forme condensée en cystine (Hans Fitting, 1927).

QUELQUES DOSAGES

Dosage microanalytique du soufre dans un liquide biologique (transsudat phlycténulaire).

Désalbumination. — A un centimètre cube de liquide on ajoute deux centimètres cubes deux (2 cc., 2) d'eau distillée, , et 0 cc. 8, de solution à 20 pour 100 d'acide trichloracétique très pur. On introduit ce mélange dans un tube de microcentrifugeur (capacité 4 c.c. et à queue capillaire). On procède de même pour deux autres tubes semblables. Ces trois tubes seront, avec ceux dont il va être question, agités fortement à la main et, un quart d'heure après, centrifugés. Enfin, le contenu des tubes à désalbuminer sera jeté sur un filtre en papier soigneusement désulfuré, ou sur filtre en verre aggloméré d'Iéna, lavé à l'acide chlorhydrique.

Préparation de trois tubes étalons. — Trois tubes à microcentrifugation de même modèle sont remplis de cette manière :

1^o Solution I : 1 gr. 0874 de sulfate de potassium chimiquement pur dans un litre d'eau distillée. On prend 1 c.c. de cette solution : il contient 0 mgr., 2 de soufre.

2^o Solution II : on prend 1 demi c.c. de la même solution. Il contient donc 0 mgr., 1 de soufre.

3^o Solution III : on prend 1 quart c.c. de la solution I. On a donc ici 0 mgr., 05 de soufre.

On complète ces trois volumes à 3 c.c. avec de l'eau bidistillée chaude (50°). On agite et on centrifuge avec les trois premiers tubes. Mais les tubes à solution de sulfate-étalon sont ensuite laissés au repos.

Microdosage du soufre labile et du soufre total.

Microdétermination du Soufre labile. — Appareillage :

1^o Générateur d'Azote pur. Un tube de Pyrex à fond rond, d'une vingtaine de centimètres cubes, bou-

ché au caoutchouc avec dégagement capillaire et fin tube de caoutchouc. Dans ce tube, on chauffe 5 grammes de nitrate d'ammonium : l'azote pur se dégage. On le reçoit dans le tube dans lequel on a introduit le liquide désalbuminé, par bouchon de caoutchouc et tube capillaire, après lui avoir fait traverser un tube contenant de l'anhydride phosphorique.

2° Chacun des trois tubes contenant les solutions-étalons est muni d'un petit tube coudé à entonnoir et à robinet, traversant un bouchon de caoutchouc, par lequel on introduira au moment voulu la solution de chlorure de baryum.

3° Un porte-tubes métallique plongeant dans un bain de vapeur. Celui-ci consiste en un tube métallique à fond plat, de 8 cm. de diamètre sur 12 cm. de haut, pourvu vers le fond d'un petit ajutage pour l'arrivée de la vapeur ; le générateur de vapeur est un tube métallique à robinet.

4° Un tube à hypobromite : tube en verre d'Iéna à fond plat, d'une centaine de c.c. avec bouchon de caoutchouc à deux trous pour l'arrivée du gaz H^2S et l'entraînement de l'azote.

5° Un micro-comparateur néphéloscopique comportant deux petites cuves à parois parallèles enfermées dans une boîte obscure, pourvue à l'avant d'une fente réglable pour l'arrivée de la lumière et à l'arrière d'un mécanisme moteur permettant de légers déplacements dans l'axe du rayon lumineux, par vis micrométriques et charriots de glissement avec index millimétriques latéraux. Deux œilletons postérieurs permettent la comparaison avec les solutions-étalons ou une solution standard.

Mode opératoire. — Le liquide désalbuminé est reçu du filtre dans un tube de pyrex de 10 c.c., bouché au caoutchouc, avec trois ouvertures pour le passage de l'azote et du petit tube coudé, et la sortie de H²S. Ce tube est mis en communication avec le tube générateur d'azote. Il est chauffé à la vapeur, tandis que passe le courant d'azote qui peut être activé à volonté par aspiration (petite trompe à mercure : simple burette à issue capillaire). Quand l'air contenu dans le tube chauffé a été chassé par l'azote, on remplace son volume par une solution normale de Carbonate de Sodium pur.

On chauffe à la vapeur pendant 30 minutes. On refroidit rapidement en remplaçant le courant de vapeur par un courant de gaz carbonique (même ajutage). On relie le tube contenant la solution en examen à un tube à hypobromite de Sodium, que l'on a préparé extemporanément par addition de trois gouttes de NaOH normale à 13 c.c. d'eau de Brôme. On introduit dans le tube contenant le liquide à analyser 5 gouttes d'acide chlorhydrique concentré. L'hydrogène sulfuré se dégage et il est entraîné par le courant d'azote. On neutralise (au tournesol soluble - azolithmine) par quelques gouttes de NaOH normale le contenu du gros tube. On ajoute alors 4 c.c. d'une solution à 10 pour 100 d'azotate d'Ammonium et 10 c.c. d'une solution à 1 pour 100 de chlorure de Baryum. On complète le volume à 50 c.c. par l'eau distillée.

La comparaison est alors faite avec les solutions-étalons à 0 mgr. 2 - 0 mgr. 1 et 0 mgr. 05 de Soufre sous la forme de sulfate de Baryum, le sulfate de Potassium

ayant été traité par les quantités convenables de chlorure de Baryum (de préférence acétoné pour obtenir des cristaux uniformes).

Microdétermination du Soufre total. — Voici le vieux procédé de Frésenius, très précis :

Appareillage :

1° Le petit creuset de nickel classique ;
2° on le chauffe sur une chauffe-rette électrique ;
3° on recouvre, au moment voulu, le creuset, posé sur une rondelle d'alundum, avec un creuset en poterie. On a par ce moyen un four électrique d'emploi commode.

4° Le tube de Pyrex dont nous avons parlé déjà,

5° et le même tube à hypobromite.

6° Le micro-comparateur néphéloscopique.

Mode opératoire : On introduit dans le creuset de nickel le liquide à analyser, qui peut contenir de 0 mgr. 1 à 0 mgr. 2 de soufre, et préalablement désalbuminé avec soin, de préférence avec l'acide acétique (obtenu extemporanément de l'anhydride) en raison de la possibilité de recourir ultérieurement à l'emploi de la solution de benzidine (0 gr. 4 dans 15 c.c. d'eau et on ajoute 5 c.c. de HCl normal et complète à 25).

Désalbumination : L'acide trichloracétique détermine un gros précipité floconneux avec la Benzidine : il ne peut donc être employé dans l'application de ce procédé sans le compliquer beaucoup.

On chauffe l'échantillon de liquide (3 c.c. par exemple pour 30 c.c. au total) étendu d'acide acétique, au bain-marie dans l'eau bouillante. Au bout de quelques minutes on ajoute de l'acide et quelques gouttes de

NaOH normale ; on chauffe dans les mêmes conditions, jusqu'à ce qu'on obtienne un liquide bien limpide. On laisse refroidir, on reconstitue le volume à 30 c.c. et on filtre (petite pipe en verre d'Iéna avec disque en verre pilé et aggloméré, aspiration par la petite trompe à mercure).

Le filtrat limpide est évaporé dans une capsule de quartz, à sec et par feu doux. On reprend à l'alcool méthylique pur (99 c.) dans un tube de pyrex, au bain-marie. On filtre au petit filtre d'Iéna. Avec un minimum d'eau on rince le filtre et la capsule ; on filtre à nouveau et, dans le filtrat, on introduit la solution chlorhydro-benzidinique, après avoir, s'il y a lieu, transformé l'anion S-- en anion SO_4^{--} par l'eau oxygénée ammoniacale ou par l'eau de Brôme.

On évapore à douce température (petit rhéostat à curseur 110 v. O) le liquide du creuset de nickel et on introduit 0 gr. 5 / 0 gr. 8 de carbonate de Sodium anhydre. On élève la température jusqu'à fusion. On humecte le résidu et l'on ajoute avec précaution du peroxyde de Sodium en agitant sans cesse. Quand le produit a acquis un aspect granuleux, on place le creuset de nickel sur la rondelle d'alundum et on recouvre par le creuset de poterie. On chauffe plus fort pendant un quart d'heure ; on refroidit et on dissout le résidu dans 20 c.c. d'eau distillée, en tube de pyrex (de 20 mm. $\times$ 20 cm.) et on effectue la réaction libératrice d'hydrogène sulfuré. On reçoit ce gaz dans l'hypobromite.

Procédé Frésenius : on neutralise et on traite par les solutions d'azotate d'ammonium (4 c.c. à 10 pour 100) et de chlorure de Baryum (10 c.c. à 1 pour 100).

On complète le volume à 50 c.c. (dans le tube de 100 c.c.) par l'eau distillée et l'on compare aux solutions-étalons.

Procédé à la Benzidine : on ne neutralise pas. On substitue aux solutions précédentes la solution chlorhydro-benzidinique et l'on obtient un précipité soyeux de sulfate de benzidine. A cet effet on a ajouté au liquide acidifié par de l'acide chlorhydrique normal, à coloration jaune d'une solution de bleu de bromophénol (ce qui correspond à un $\text{pH} = 2,8$) à 0,04 pour 100 dans l'alcool (VI gouttes) 6 c.c. de solution de Benzidine et 12 c.c. d'acétone à 95 pour 100. On filtre à la trompe à mercure (burette à issue capillaire) par un petit tube à entonnoir en Iéna muni d'un disque en verre pilé aggloméré (nous employons le 3 G de Schott). Après avoir lavé le précipité à l'acétone à plusieurs reprises, on le plonge dans l'eau distillée, dans un tube de pyrex ; on ajoute six gouttes de solution à 0,05 pour 100 de rouge de phénol (aq.) : VI gouttes. On soumet à l'ébullition et on titre à chaud à la Soude $\frac{\text{N}}{50}$ soigneusement étalonnée avec un HCl bien connu. On arrête au rose (le rouge est à $\text{pH} = 8$; le jaune à $\text{pH} = 6,6$). On chauffe encore en agitant dans l'eau distillée le microfiltre. On ajoute au liquide, après décoloration, NaOH jusqu'au rouge. On répète plusieurs fois ces opérations jusqu'à coloration stable à l'ébullition. En multipliant par 0,32 le nombre de centimètres cubes de NaOH $\text{N}/50$ on a la quantité de Soufre cherchée (M^{me} Pohorecka-Lelesz, 1927).

DOSAGE DU GLUTATHION

Lorsqu'on traite une coupe de peau congelée par une solution de nitroprussiate de Sodium, on obtient une coloration rouge au contact du glutathion réduit.

Dosage dans les tissus : On prélève un poids donné de tissu frais et on le soumet au broyage (petit Latapie et ensuite mortier et sable fin) puis, sur un filtre d'Iéna (gros tube-entonnoir avec aggloméré de verre pilé), à la digestion par l'acide chloracétique chaud à 10 pour 100 (à 40°). Sur ce même filtre on filtre à vide ; on recommence la même opération sur le résidu à plusieurs reprises avec la même liqueur acide. Enfin le filtrat est traité par une solution d'iode centinormale versée à la burette sur nitroprussiate de soude-index en vue d'une titration.



I (N/100), c'est-à-dire, 1 c.c. d'iode centinormal, correspond à 2 mgr. 5 de glutathion réduit.

Dosage dans un liquide biologique : On peut obtenir une excellente détermination de l'anion S^{--} oxydé en SO_4^{--} par l'un des micro-procédés décrits.

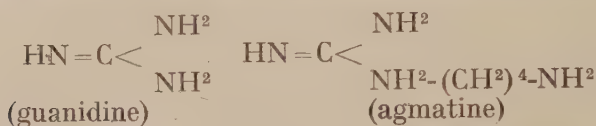
On peut déshydrogéner SH par l'iode :



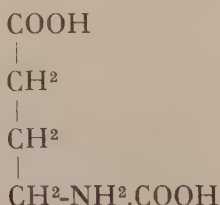
Mode opératoire : 20 c.c. du liquide, si il s'agit d'un liquide à faible teneur et quelques c.c. dans le cas contraire, sont traités par l'acide trichloracétique à 20 pour 100. On détermine un volume avec l'eau distillée et on titre à l'iode N/100. Si on doit recourir à l'index amidon soluble, il y a lieu de faire le décompte du seuil : on titre à l'apparition du bleu.

Voici, à peu près ce qui pouvait être dit, au sujet

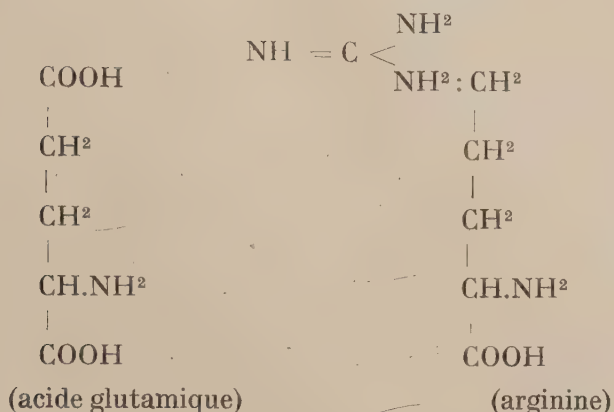
de la peau sur les acides-aminés. Nous avons jeté un rapide coup d'œil sur leurs relations avec les sucres et leur aptitude pigmentogène. C'est là, certainement une clef d'explication précieuse, mais il faut convenir que nos connaissances sur les étapes de cette évolution complexe sont encore à l'état de rudiment. Il y a beaucoup à chercher dans la voie de la transformation de l'arginine en agmatine par décarboxylation. Cette amino-butyl-guanidine est moins toxique que la guanidine (diamino-imino-méthane) qui comporte à son actif de nombreux cas d'empoisonnement mortel :



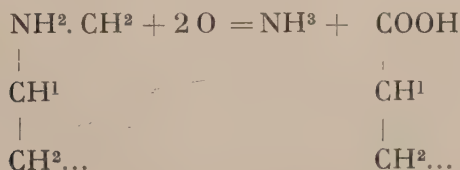
Il est important de noter que le diamino-imino-méthane provoque une hypoglycémie très marquée, des symptômes de tétanie, disparition du glycogène hépatique, surcharge graisseuse, etc. D'autre part, l'arginine, qui est un guanéide oxyamino-valérique, possède une propriété remarquable : son affinité pour CO^2 . On peut penser que l'action de l'arginase qui scinde sa molécule en urée et en acide α -d-diamino-n-valérique ne représente pas la seule réaction possible : cette affinité si nette pour le dioxyde de Carbone semble permettre la formation concomitante d'acide glutamique :



La comparaison des deux formules :



montre l'effet produit par l'addition d'une molécule d'eau et le détachement d'une molécule d'urée et une d'ornithine (effet de l'arginase ou de l'eau de baryte). Une dioxydation portant en même temps sur le C du premier CH^2 (méthylène) entraîne une désamination et une formation des carboxhydrile :



Or, dans la peau, la teneur en arginine indiquée par Cokkeim (1911) est de 9,3 pour 100 de la « Zells-
 substanz » dans le collagène, et de 1,86 dans l'élastine ; la
 proportion de Glutaminsäure étant de 14 dans le
 premier et de 0,76 dans le second. A. Kossel a montré
 (1926) que l'on peut, par le moyen de l'acide I-naph-
 tol-2-4 dinitro-7-sulfonique (a. l'avanique du com

merce), précipiter quantitativement l'arginine en flavianate. Avec cette méthode d'isolement, l'estimation de petites quantités devient possible au microkjeldahl.

On a préparé de synthèse les amino-penta et amino hexaméthylène-guanidine actives sur le métabolisme des glucides et l'on prépare surtout en Allemagne (Franck) la décaméthylène-diguanidine qui, sans remplacer l'insuline de manière absolue dans le traitement des hyperglycodermatoses, en représente cependant un succédané occasionnel (pommade pour les diabétiques). De même que l'insuline a été trouvée chez de nombreux végétaux (céleri, oignon blanc, etc.), on a isolé de *Galega officinalis* une combinaison guanidinique de l'isoamylamine à pouvoir hypoglycémiant très net. Une remarque est à faire, commune aux composés de la guanidine, relative à la propriété de ces corps d'inverser, selon la richesse en anions OH du milieu, leur activité sur le taux des glucides. Quel est le rapport entre le métamorphisme glucose-galactose chez *Galega* et chez certaines *Landolphiées* du Congo (*L. Lecomtei*), la propriété galactogène portant avant tout sur cette valeur ? La question est d'importance ; elle sollicite des recherches beaucoup plus approfondies sur les relations chimiques intimes entre amines et glucides. Le rapprochement était à faire entre la combinaison guanidinique de l'isoamylamine et celle de l'acide diamino-valérique en raison des rapports qui existent entre l'alcool isoamylique et l'acide isovalérique.

Nous avons vu la relation chimique qui relie le tryptophane, à noyau phéno-pyrrolique, à la tyroxine de Kendall : l'importance de l'iode et du soufre dans

le métabolisme des lipides nous apparaît de plus en plus nettement, selon le progrès de nos connaissances sur le tryptophane triiodé et son rôle physiologique, d'une part, et l'action dissolvante du glycérol sur le soufre à un certain état physique.

LA LIPIDOGÉNÈSE DANS LA PEAU

conditions physico-chimiques

Une hypothèse de travail

Les trois ferments considérés primitivement comme le produit d'une activité rigoureusement spécifique du « pancréas externe », mais d'une répartition reconnue de jour en jour plus générale dans les organismes, sont si étroitement unis dans leur mécanisme biogène qu'il est impossible de les étudier à ce point de vue en tant qu'individus physiologiques. Mais la connaissance de cette économie enzymatique a si vite progressé qu'il est néanmoins possible aujourd'hui d'envisager les diastases à la manière de complexes protéominéraux, où se jouent sans cesse les propriétés des « électrolytes albuminoïdes » et celles des divers ions qui leur sont unis, selon les lois, mieux connues chaque jour, de l'adsorption et des potentialités affinitaires.

Quel est le mode de succession ou de synergie qui préside, dans l'intestin grêle, à l'ordonnement harmonieux de cette triple fonction physico-chimique ? La question est délicate, et pour y répondre, il faudrait faire un large emprunt à l'expérience de demain. Il est cependant permis de penser que la thermodynamique quotidienne des laboratoires humains trouve ici plus d'une suppléance et que la modalité énergétique du couplage est la plus ordinaire de ces compensations. Que la répartition ionique des éléments de l'eau soit étrangère à l'exercice de cette physiologie diastatique, nul ne saurait plus le prétendre : les valences ne jouent pas sans avoir payé un tribut préalable à

la régie de l'oxygène ou de l'hydrogène, si peu immédiate que nous paraisse l'exigence de ce principe dans tel cas particulier.

La vitesse avec laquelle les tissus perdent leur oxygène est fonction — ceci est presque évident — de la teneur du milieu en ions- H^+ libres. On a naturellement cherché à déterminer le pH optimum : il est au voisinage de 7,45. La libération de l'oxygène présente des oscillations entre les valeurs extrêmes de $pH = 4,5$ et $pH = 10$; au-dessus de ce dernier chiffre, elle ne s'opère plus (A. E. Kœhlet et R. J. Reitzel).

A la température du corps, le pH du sang augmente avec la dilution (C. L. Hou, 1925) ; il serait intéressant de rechercher si ces modifications de la teneur en cations H libres a un retentissement sur le pH du liquide interstitiel du tégument. Des auteurs suédois ont étudié l'influence du taux de ces cations sur la fermentescibilité de certains corps. Une concentration élevée leur a paru nécessaire à la fermentation de l'acide pyruvique par les Levûres hautes ; ils pensent que la vitesse du processus peut être en relation avec le forme en OH ou en CO de ce corps (Erik Hagglund et Anne-Marie Augustsson, 1926) ; sur le même individu chimique, Lebedew a observé, par l'emploi des tampons, qu'avec l'extrait de levûre la fermentation cesse pratiquement au point neutre en venant de la zone de concentration en ions- H^+ . La vitesse de dédoublement du sucre est très grande sous l'action de la Levûre et, au contraire, il faut des mois, *in vitro* et sous les rayons solaires, pour réaliser, en milieu nettement alcalin, la même opération. Un pH optimum a été déterminé pour divers ferments. Parmi

les chiffres trouvés pour ces catalyseurs vivants, en voici quelques-uns plus directement en rapport avec notre sujet :

la tryptase a un optimum de concentration en H^+ correspondant à un $pH = 9$;

(la tryptase de Levûre : 7)

l'amylase salivaire a un pH optimum $= 6,7$;

la lipase du rein a un pH optimum $= \pm 3$.

Par quelle voie ces puissants agents de transformation chimique parviennent-ils à la peau ? Ferments du sérum sanguin et ferments leucocytaires représentent l'essentiel du contingent. Quant à l'élaboration sur place de biocatalyseurs, par adsorption de particules minérales en état de fine division par les protéines, elles ne saurait paraître impossible ; mais l'expérience nécessaire à leur mise à jour est à créer. Le leucocyte est en cette matière un riche pourvoyeur (N. Fiessinger, 1923) ; son étonnante mobilité l'y prédispose et aussi la prodigieuse faculté d'adsorption de ses protéines constitutives. Rien n'est plus curieux que l'activité de ces agents de la série myéloïde dans la destruction de l'édifice polypeptidique des chondriomes tissulaires, sous l'influence modératrice des anti-ferments sériques. La considération faite par G. Unna, et à laquelle nous avons déjà fait allusion, de la superposition fonctionnelle de la couche à « Olsäure » et de la couche à « Glykogen » place très près l'une de l'autre l'amylase (glycogénase) et la lipase, d'origine leucocytaire ou sérique. Le glycogène, on le sait, jouit d'une activité catalytique sur les hydrolyses alcalines. Cette propriété s'exerce-t-elle en faveur de la rupture par OH , en milieu riche en H^+

libres, de la molécule lipidique ? La chose paraît *a priori* paradoxale ; en effet, si on envisage la facilité avec laquelle le glycogène évolue en lipide sous l'influence de l'ion P, dans certaines circonstances, on ne voit plus comment le glycogène pourrait favoriser la lipase dans la libération de l'acide gras de sa combinaison glycérolique. Tandis qu'en un tel milieu où la glycolyse est possible, la molécule d'eau, ou, plus exactement, les trois molécules d'eau nécessaires à la lyse du triglycéride, seraient fournies par le passage du glucose à l'état de glycogène par le stade lactacidogène ; et ceci nous explique pourquoi nous retrouvons dans l'épiderme, en superposition fonctionnelle, le glycogène et l'acide oléique, libéré de la molécule de trioléine. Il resterait, bien entendu, à déterminer l'origine du glucide capable de donner, en présence du cation Ca'', sous l'influence de P (c'est-à-dire par l'activité catalysante du couple P-Ca) en milieu biphasé protéo-lipidique, à coefficient positif de concentration en ions-H+ libres, un éther phosphorique d'ose menant au glycogène. P. G. Unna le fait dériver d'un complexe nucléotidique. « Parmi les graisses de la couche cornée, nous avons à distinguer des graisses exogènes qui y sont amenées par les glandes sébacées et les sudoripares, et la graisse particulière que cette couche produit elle-même. Nous avons reconnu comme telle l'acide oléique (Oelsäure) qui apparaît directement, à l'achèvement du processus de kératinisation, dans la cellule cornée basale et produit là une délimitation microscopique particulièrement nette. Si nous plaçons des morceaux de peau de la plante du pied dans l'acide osmique, notre principal réactif des

graisses de la couche cornée, ce « cadre noir » qui depuis sa découverte par Langerhans (1873) a joué un rôle prédominant dans l'histoire de la graisse de la peau, entrera ici en jeu avec la couche cornée basale.

« La kératinisation a déjà intéressé une assise de cellules, achevée dans la couche cornée infrabasale, que celle-ci n'est pas noircie par l'acide osmique ; elle n'appartient pas au cadre noir puisque la graisse propre, l'acide oléique, lui fait défaut. Elle est, au contraire, remplie de la substance-mère de l'acide oléique, l'hydrate de carbone glycogène.

« Nous devons la découverte du glycogène en cet endroit uniquement au résultat négatif du noircissement à l'osmium lui-même. Ranvier, dans la première édition de son *Traité*, faisait commencer la couche cornée noircie par l'acide osmique directement au-dessus de la couche granuleuse indiquée par le picrocarmin. Comme je lui avais fait remarquer que, entre les deux couches épidermiques, s'intercalait une mince assise qui ne présentait à l'examen ni la kératohyaline de la couche granuleuse, ni l'acide oléique, révélé par l'osmium, de la couche cornée basale, il modifia cet exposé dans la seconde édition.

« Nous nommons cette assise qui s'intercale entre la couche granuleuse et la couche cornée basale et demeurant claire sous l'effet de l'osmium : couche cornée infra-basale ; et je pourrais prouver qu'elle se colore en brun avec l'iode, en rouge par le carmin de Best, et en noir par le réactif du glycogène de Paul Mayers : donc, qu'elle contient du glycogène.

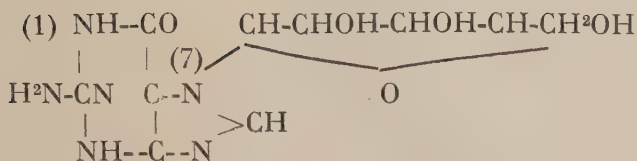
« L'hydrate de Carbone Glycogène provient de la Kératohyaline de la couche granuleuse située au milieu

et, vraisemblablement, par dissolution de l'acide nucléique qui disparaît dans cette assise, et il forme même à nouveau la substance-mère de l'acide oléique que nous rencontrons dans la couche cornée basale située au-dessus. Morphologiquement, cette manière d'être du Glycogène se distingue de la plupart des autres en ce qu'il ne se présente pas sous forme de granules libres, individualisés, mais sur une surface diffuse, probablement lié à l'albumine, à la manière d'un glucoprotéide.

« Cette série de cellules à grains riches en albumine dans les couches de l'épiderme, de cellules infra-basales riches en glycogène et de cellules cornées basales riches en acide oléique représente directement le type d'une dégénérescence graisseuse des cellules, s'opérant par degrés et donne à entendre qu'il faut, dans la dégénérescence graisseuse des cellules d'autres organes, rechercher la présence intermédiaire des cellules à glycogène... »

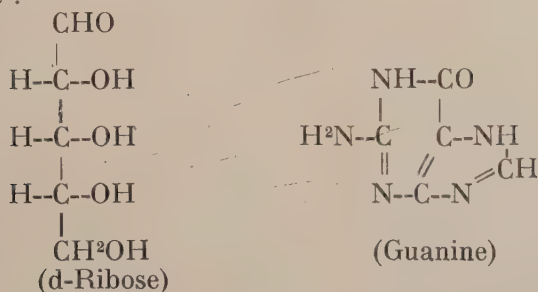
Voilà donc, exposée par P. G. Unna (*Histochemie der Haut*, 1928), la raison histologique de cette parenté de l'acide oléique et du glycogène. Pour faire progresser l'étude proprement histochimique de la question, il faut s'efforcer de pénétrer la succession réelle des stades de dérivation chimiques qui partent du glucide pour aboutir à l'acide gras. Le problème est délicat, comme tous ceux qui se rapportent à la figuration aussi exacte que possible des métabolismes intermédiaires. Mais voyons d'abord ce que peut être le glucide dont il est question, si nous nous rangeons à l'opinion de Unna sur l'origine polynucléotidique, *in situ* du sucre dont provient le glycogène.

Au cours de notre étude préalable des amino-acides, nous avons remarqué les relations de l'arginine, présente dans la peau, avec la guanidine, et nous avons pu entrevoir un rapport certain entre les dérivés méthylénés de la base purique, que l'on peut obtenir par oxydation de l'imino-oxypurine, et les sucres. Or, la guanine provient vraisemblablement d'une condensation — par départ d'eau — de molécules d'acide cyanhydrique et d'urée qui, tous deux, s'obtiennent très facilement par l'oxydation permanganique, en présence d'ammoniaque, du formaldéhyde ou du glycérol ou du glucose (R. Fosse, *L'Urée*, 1928). L'imino-oxypurine est une base qui entre en combinaison fréquente avec certains pentoses, le d-Ribose, par exemple, et l'acide phosphorique, pour constituer les acides nucléiques. Cet aldopentose n'est distinct de l'aldohexose si commun, en tant que forme circulante des glucides, dans l'organisme humain — toutes réserves faites d'ailleurs sur son schéma constitutionnel — que par la molécule du formaldéhyde, c'est-à-dire — en position fonctionnelle — d'un CHOH éthérifiable. Comment s'opère, *in re*, la disparition de cette molécule, et peut-on y voir une manifestation de l'activité spécifique d'un acide fort, qui, en s'emparant de l'oxhydrile de CHOH, inclurait le CH- dans la molécule de la base imino-oxypurine en connexion avec un N, constituant ainsi une molécule potentielle d'acide cyanhydrique ? C'est très probable, si on considère le mode de fixation de la chaîne sucrée sur le sommet 7 du schéma de la Guanine.



car on voit de suite, dans ce schéma de la guanosine le sort réservé au CH restant de CHOH.

C'est cette même guanosine que l'on trouve dans l'acide Zymonucléique ; elle est identique à la ver-nine des baies du Caféier, et ce serait même la subs-tance-mère de la Caféine : elle serait transformée par des enzymes en Guanine, puis en Xanthine (T. de A. Camargo, 1924). Soumise à l'hydrolyse acide (HCl étendu), la Guanosine se sépare en d-Ribose et Gua-nine :



La base purique, chauffée avec un peu d'acide azotique fumant, sur une coupelle, produit une subs-tance jaune qui vire à l'orangé si on ajoute une goutte de soude normale et même au rouge à l'évaporation. Les feuilles de Thé donnent de la Guanine et de la Cytosine. Ce dernier « oside » se retrouve dans l'acide Thymonucléique et ici, dans l'acide Thyminique pro-venant, par hydrolyse acide, du premier, avec la Guanine et l'Adénine ; on a quatre molécules de sucre,

toutes unies à l'acide phosphorique et dont deux seulement sont liées, l'une à la Cytosine, l'autre à la Thymine.

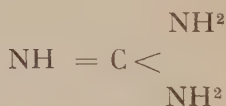
En résumé, nous avons donc, dans nos acides nucléiques du tégument :

1) PO^4H^2

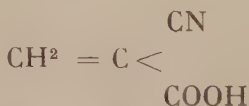
2) Guanosine

3) d-Ribose.

L'ordre « standard », qui n'est sans doute jamais réalisé, exigerait pour la dislocation des polynucléotides rencontrés dans la peau, l'intervention première d'une nucléase capable de nous donner les nucléotides du type étudié, aux trois constituants énoncés. A bien considérer la base imino-oxypurique, nous ne pouvons nous défendre d'y voir un complexe dont on peut isoler la Guanidine



véritable « urée virtuelle », l'apport d'une molécule d'eau suffisant à la faire passer à cet état, et le propane-nitrile-oïque qui peut être isolé aussi par apport d'une molécule d'eau.



C'est l'acide cyanacétique, susceptible de donner facilement, par saponification, l'acide malonique ou, en perdant CO^2 , le nitrile acétique. Toutes les conditions sont réunies pour permettre le détachement de l'hexose-phosphate, le d-Ribose passant à la forme hexanol de l'inosite. C'est un éther phosphorique de

l'inosite que l'on retrouve dans la partie amylopéc-tique encore très peu connue des phyto-amidons ; ce corps auquel Maquenne a reconnu une constitution hexocyclique (Cyclo-hexane /hexol) est très répandu, sous la forme anactinogyre, en biochimie animale (foie, rate, muscle...) et végétale. Quel est le mode de son association avec les polylévoglucosanes que les études récentes de Amé Pictet, Jacques Pictet et J.-H. Ross présentent comme les composés de syn-thèse les plus voisins des Polyamyloses ? C'est là une question qui doit être largement créditée par le temps : une revue des travaux actuels ne saurait être faite que dans un travail de spécialité. Mais ce que nous pouvons dire c'est que le zoo-amidon comporte aussi une partie « phosphorylée » et que cette présence de l'acide paraît conditionnée par un certain rapport Ca/Mg dont les éléments ont été trouvés dans les cendres de plusieurs amyloses ou hémicelluloses voi-sines, cendres dont la proportion est de l'ordre de 1,3 pour 100. La présence de l'acide phosphorique paraît indispensable, ainsi que celle du Ca/Mg, pour pousser à un stade de condensation plus élevé l'éla-boration amylo-diasique des glucido-anhydrides : à ce point de vue, la différence est caractérisée entre les amylo-dextrines et les « amylo-pectino-dextrines. Le produit présenté par Klason et Sjöberg sous le nom d'amylo-octadextrine donne à l'iode la même réaction que l'érythrodextrine (Linter) de la Levûre, très proche parente du Glycogène. Elle est, en effet, sœur de l'érythrocellulose qui présente avec ce der-nier corps des analogies précises : ces deux glucides « fermentent » de même manière sous l'action du suc

de macération de Levûre basse (A, Gottschalk, 1926), bien qu'en proportion moindre pour le dernier. La Zymase, contenue dans l'extrait acétonique de Levûre basse, avec l'aide indispensable du co-ferment, réalise l'étherification phosphorique de la forme facilement oxydable du glucose fournie par l'hydratation du Glycogène. Notre hexose cyclique, qui, par l'action de l'acide phosphorique et du Ca/Mg, devient partie dans l'intégration très rapide des polylévoglucosanes dont résulte le Glycogène, présente, d'ailleurs, la très intéressante propriété de perdre facilement et isolément ses oxhydriles alcooliques pour donner des dérivés aromatiques du Benzène et même cet hexocarbure. On entrevoit, dès lors, la genèse, en partant des glucides, des phénols, des dérivés benziliques, etc...

Mais la « libération » du « lactacidogène », qui suit l'attaque normale, par l'agent lytique, du glucose, et à côté duquel on trouve un acide glycéro-phosphorique, ne saurait retenir notre attention plus longtemps sur un terrain que nous réservions aux lipides. Il est cependant utile, avant de passer outre, d'attirer un peu l'attention sur trois points importants qui sont liés à un mode d'activité chimique très général, probablement en rapport avec des directives physiques, telles que l'influence évidente de la radiation sur les orientations atomiques, la constitution optique des cristaux, le pouvoir rotatoire, la dispersion symétrique des micelles dans un sol en gélification par un courant magnétique : ceci peut nous donner des lumières sur le fait des modifications chimiques, en quelque sorte phasées, s'opérant sur un corps de constitution symétrique parfaite. Voici, par exemple, l'inosite optique-

ment inactive : ce corps hexocyclique est susceptible d'opposer sa passivité inactinogyre — il n'est ici question, bien entendu, que de ce glucol communément rencontré dans l'organisme humain — à des influences chimiques, conditionnées par la réactivité immédiatement actuelle du milieu, dont nous avons fait une conséquence du pH, en fournissant des produits dont la structure révèle le mode d'activité qui a présidé à leur naissance. Si l'inosite aboutit ordinairement à des dérivés du Benzène, et à ce carbure lui-même, par modifications plus ou moins sucessives de ses fonctions alcool secondaire, dont les oxhydriles prennent insensiblement le caractère spécifique de l'anion OH phénolique, ce polyol peut donner une certaine quantité de produits intermédiaires, à type symétrique ou asymétrique, capables de rompre, par leur formation, l'ordonnance cyclique de l'hexoglucol. Sur la molécule de l'Inosite peuvent apparaître, au moment même où elle est scindée, deux molécules de triol ; et, précisément, le fait de la transformation en deux fonctions alcool primaire de deux fonctions alcool secondaire du cyclo-hexane-hexol peut s'expliquer par le rythme biphasé de la synergie réactionnelle — caractéristique biogène par excellence, qui dans le cas présent ne permet pas l'isolement du triol. La phosphorylation de cet alcool s'opère instantanément sous l'action d'une phosphatase dont le jeu est conditionné par un complexe de circonstances dont l'essentiel paraît bien caractérisé. Des faits bien étudiés chez la Levûre montrent l'importance du caractère biacide que doit revêtir l'anion PO_4H^- dans cette éthérification. Le milieu « lytique » pour le glucose circulant au moment

précis où l'anion PO_4H^{--} atteint deux oxhydriles appartenant à deux fonctions alcool secondaire de l'inosite, permet d'abord l'accumulation de CO_2 , favorable à la phosphorylation. En effet, à l'instant où est rompu l'équilibre constitutif du phospho-guanoside il se forme, très transitoirement, un biphosphate de Calcium que nous retrouvons. Le dioxyde de Carbone accumulé par la glucolyse atteint une concentration suffisante pour opérer la dissociation du biphosphate en Ca'' — cation bivalent, qui est maintenu constant sur ce terrain par un quantum fixe de Magnésium — et en anion PO_4H^{--} . En fonction parfaitement synergique toujours, Ca'' s'empare de l'oxhydrile du glycérol virtuel contenu dans l'« hexol » cyclique et CO_2 est fixé par $(\text{OH})\text{Ca}$, tandis que PO_4H^{--} , très avide du cation H, l'emprunte à l'activité du co-ferment Zn qui a précisément provoqué la « lyse » du biphosphate $\text{PO}_4\text{H}/\text{Ca}$ et produit aussi le carbonate CO_3Ca , au moment où se constitue le sel de Ca de l'acide (éther-sel) glycérophosphorique

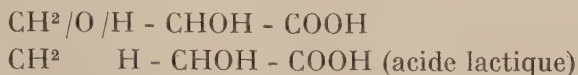


c'est-à-dire



C'est alors même que le cation H provenant de l'OH alcoolique de l'« inositol/Glycérol », qui avait été « adhibé » par Ca'' , et le cation H détaché de l'anion éthérisant ($\text{PO}_4^{--}/\text{H}$), se portent chacun sur un CH des fonctions alcool secondaire immédiatement voisines, de part et d'autre, de la fonction alcool secondaire intéressée par la phospholryation, et les deux molécules de glycérophosphate se séparent. Nous

avons donc rapidement franchi le stade « inositol-phosphate » ((hexose phosphorylé) pour assister à la naissance de l'acide lactique qui provient, par réduction, de l'acide glycérique.



Sur quel stade pouvons-nous poser l'étiquette de lactacidogène ? Dans un milieu toujours favorable à la glycolyse, comme nous l'avons vu déjà, l'accumulation de CO^2 et de HOH , aussitôt hydrolysée, facilitant l'action de la phosphatase, le co-ferment entraîne, par départ de H , la démolition de la molécule de l'éther-phosphate de Calcium ; il se produit un bicarbonate et l'anion PO^4H^{--} se trouve à nouveau libéré, et la fonction alcool secondaire précédemment éthérifiée se reconstitue avec H^2 de la deuxième fonction alcool primaire et avec O de la première. Il en résulte la formation d'aldéhyde glycérique, et immédiatement d'aldéhyde lactique, puis d'acide lactique, par départ de H en milieu accepteur et fixation concomitante de l'oxyhydrille. Le stade lactaldéhyde n'a jamais été saisi dans l'ordre actuel de nos acquisitions ; mais il est aussi probable que l'existence transitoire du méthyl-glyoxal. Les coordonnées nécessaires à l'action phasée de la phosphatase sont ici réalisées. Le co-ferment libérateur d'hydrogène a pour auxiliaire normal le glutathion (dont le sympectothion n'est qu'une forme d'usure, comme l'indique sa teneur en oxygène : $\text{C}^{18}\text{H}^{32}\text{N}^6\text{S}^2\text{O}^5$). Le cation Zn^{++} a une avidité particulière pour l'anion OH avec lequel il tend à la forme $\text{Zn}(\text{HO})^2$: il peut donc être, et il est souvent (venins,

etc). un puissant agent d'hydrolyse et quand les OH- l'emportent en quantité, il fixe, en changeant de signe, l'oxygène moléculaire. Il a été bien démontré que le venin des colubridés est un catalyseur énergétique de nucléotidolyse (Delezenne et H. Morel) : sous son action des acides myconucléiques sont hydrolysés à la température ordinaire, comme par une solution d'hydroxyde à froid, et la réaction acide du milieu témoigne de la libération de l'anion PO^4H^{--} . L'acide guanilylique, que l'on a obtenu récemment à l'état cristallisé ($\text{C}^{10}\text{H}^{14}\text{N}^5\text{PO}^8, 2\text{H}^2\text{O}$), a une activité lévo-actinogyre ($-13^\circ 5 \text{ aq.}$), il est alors scindé en ses deux constituants hétérosidiques : le d-Ribose et la Guanine. Plus le venin employé à cette opération est riche en Zinc et plus la quantité de PO^4H^{--} libérée est considérable. Mais ce qui va surtout nous intéresser dans cette propriété « lytique » de la diastase à coferment $\text{Zn}++$, dont nous avons rapproché la phosphatase, c'est la constitution d'un anhydride de lécithine, dépourvu de reste oléique.

A plusieurs reprises nous avons parlé d'un couple P-Ca à substrat protéinique. C'est incontestablement un facteur primordial de biogénèse : sous la forme de sérum-albumine en combinaison phosphorée d'adsorption, c'est-à-dire de « Sérines-phosphates », de sérum-albumine unie, elle aussi, sous une forme peu précisée au Calcium et au Phosphore : c'est probablement le cas pour le « fibrinogénate de Calcium » Quant à la Caséine, nous sommes mieux renseignés sur la composition de son noyau phosphoré et sur les relations de ce constituant avec l'ion bipositif Ca. Tout le mécanisme de l'électrophorèse intracellulaire figuré par un rap-

port de concentrations du noyau et du cytoplasme est conditionné par ces lois d'adsorption bien étudiées par Langmuir ; sous l'influx des courants qui orientent les éléments en division mitotique, sortes d'induits de mitogénèse qui, sans doute, sont des réponses à des modalités vibratoires à polarité externe, les micelles subissent un triage qui ordonne, au prorata des valeurs fixes, nettement spécifiques et dont l'étude est du domaine de la chimie générale, en même temps que des valeurs simplement actuelles dont la mutabilité extrême introduit le caractère différentiel entre la science du laboratoire et la mécanique de la vie. La généralité bien connue aujourd'hui de la répartition de ce complexe « Phosphore-Calcium » permet de le présenter déjà comme un facteur primordial de la biogénèse et, peut-être demain, comme un résonateur devenu organique par sa combinaison d'adsorption protéo-micellaire, de l'univers radiant. Et, si des recherches qui se poursuivent activement ont attribué aux stérols dont nous dirons un mot, certainement topique en cette matière de dermatophysiologie, un rôle considérable dans le jeu vital des ultra-violets, malgré leur carence en phosphore perceptible à l'analyse, nous pouvons arguer, en nous plaçant au double point de vue de la relation connue des stérols avec l'ion Ca^{++} et de l'origine de ce « polyglycéride » de haute condensation par le phosphore, qu'il existe un mode d'équivalence fonctionnelle, imputable à la structure intime de certains corps, largement utilisé par la nature. Ceci nous amène à faire en 3) quelques considérations sur la lipidogénèse dont nous avons envisagé, par suite d'une nécessité d'exposition, les

relations avec le métabolisme des sucres dans la peau. En fonction synchrone toujours — et nous savons combien cette valeur spécifique de la biogénèse rend délicate l'analyse des faits — un troisième processus d'utilisation du phosphore s'offre à l'étude. Aussi bien que l'édification moléculaire et le catabolisme des hétérosides nucléiniques, la grande question de l'origine glucidique de l'acide oléique dans le tégument est liée à des problèmes biologiques d'une haute importance. En effet, nous avons, au sujet de la phosphatase, qui peut jouer le rôle d'hétéroglucosidase, rappelé la notion de l'intervention du Zn, de son avidité pour OH^- , supérieure à celle de Ca (ce qui permet la libération de celui-ci) et son passage à l'état d'anion ZnO^{2-} , en milieu riche en OH^- , aurait pu retenir notre attention. Or, il existe une physiologie des hydroxydes de Zn, Al, etc., qui montre l'état d'ionisation différent des éléments de l'eau au voisinage du cation, fonction probable des affinités concurrentes pour ce même anion OH^- ; nous devons en tenir le plus large compte dans l'examen des faits physiologiques, dont les variantes sont imputables — dans le cas qui nous occupe, en particulier, — à cette mutabilité des coefficients de dissociation; le même point de vue est à souligner en ce qui concerne l'anion PO_4H^- . Cette note a sa place aussi bien dans la question de la fermentation que dans celle de l'éthérification: les deux processus sont réductibles à la mobilisation de l'anion OH^- en ses modes divers. On s'est occupé, en ces derniers mois, de l'influence de la radiation sur ces phénomènes, et c'est assez dire que la vue synoptique des coordonnées n'est pas, en cette

matière, beaucoup plus aisée. Efforçons-nous cependant d'y voir clair, en sériant les observations ; car il existe un type de diastase qui opère la synthèse de l'oxhydrile et il en est un autre qui en facilite l'accès ou l'évasion. Le double effet des éthérases, par exemple, sur lequel repose le principe de l'activité réversible, est certainement emprunté aux variantes du coefficient de dissociation, et ce dernier facteur influe sur la viscosité ; celle-ci a naturellement une répercussion sur la mobilité des cations H et, secondairement, sur celle des autres ions. Il est certain aussi, que le départ progressif des molécules d'oxygène, variable en intensité selon l'agent mobilisateur des ions-H+, est en somme l'unique fonction différentielle entre l'état biotique d' « hydrate de carbone » et celui de l'hydrocarbure, forme de « fossilisation » du premier : l'étude comparative des deux biosphères, l'ancienne et la contemporaine, par le moyen des échantillons paléontologiques de bonne conservation, justifie ce point de vue auquel un ensemble de recherches bien conduites sur les pétroles ont fourni un appui solide. D'autre part les techniques modernes d'hydrogénation des oléines, par catalyse au nickel réduit, fournissent un enseignement précieux. Enfin le travail assidu des laboratoires, où l'histologie fine de la constitution des chondriomes est spécialement étudiée, montre les relations constantes des amyloses et des oléines, chez les végétaux, de l'acide oléique et du glycogène — qui en est la substance-mère —, dans la peau humaine en particulier. Et l'observation des chondriomes a fait saisir l'importance des coefficients de partage entre les phases plus ou moins dispersées

du cytoplasme, plus ou moins condensées du noyau. Le rapport nucléo-plasmatique est une sommation de facteurs, dont le moindre n'est certes pas le jeu des diastases qui élaborent en faveur du nucléoplasme, une substance riche en éthers de l'anion PO_4H^{--} . Les produits susceptibles d'offrir une matière déjà complexe à la synthèse lipidogénétique sont apportés par les fluides nourriciers aux chondriomes dont nous connaissons déjà la superposition fonctionnelle avec le glutathion, accepteur d'H. Les travaux de Delezenne et de ses collaborateurs ont montré à l'évidence l'activité primordiale du co-ferment $\text{Zn}++$ sur la mobilisation des cations H. La « nucléoplasmose » est vraiment le noyau de l'énergétique cellulaire et le degré de concentration du matériel nucléaire est tel qu'il laisse place à une intervention très puissante des forces capillaires : les observations chromoscopiques de P. G. Unna donnent un nouveau relief à cette considération par la constatation des « cernes » nucléaires. Les rapports de dispersion des phases protéique et lipidique sont aussi sous l'emprise des facteurs d'éthérification dont le plus saillant paraît être la tension superficielle, en relation étroite avec la capillarité et la teneur en cations H libres. L'activité de ceux-ci sur la stabilité des suspensoïdes a fait l'objet d'études spéciales : ce sont les variables de cette donnée qui conditionnent la floculation et la dispersion. Il est actuellement interdit aux histochimistes d'utiliser l'équation d'adsorption :

$$\frac{X}{m} = K C \frac{1}{n}$$

x : proportion de la substance en examen ;

m : masse de l'absorbant ;

C : concentration consécutive à l'adsorption ;

n / constante spécifique liée à la nature chimique ;

K / constante physique empirique d'adsorption.

et ceci d'autant plus qu'il faut encore faire intervenir un « quasi-impondérable » : la sensibilité spécifique qui influe naturellement sur la vitesse de réaction. Dans le cas de deux molécules différentes :

$$K = S_a S_b e^{-\frac{z_b + z_a}{RT}}$$

S_a , S_b sont ces sensibilités spécifiques des molécules a, b ;

z , un quantum d'énergie amenant la molécule au seuil réactionnel ;

R est la constante des gaz ;

Si le coefficient qui exprime la relation avec la température T de la vitesse de réaction (const. K) est équilibré, les sensibilités spécifiques sont, en fonction de ce coefficient $\frac{d \log K}{dT}$, proportionnelles aux vitesses

de réaction, c'est-à-dire influencent celles-ci directement dans des conditions de concentration et de température permettant un même rythme des heurts moléculaires.

Pour les apports protéino-minéraux, protéino-glucidiques qui interviennent dans la lipidogénèse — car les protéines sont le substrat des matériaux réactifs, véhicule très sensible aux changements de signe et aux variations de teneur en eau—, cette sensibilité spécifique conserve, à peu de chose près, son intégrité, en raison de cette sorte d'isolement réalisé par l'instable combinaison d'adsorption. Le gonflement surtout, en

modifiant le volume du substrat, crée des relations moléculaires que le mode de répartition mieux connu des éléments de l'eau, au prorata des sensibilités spécifiques, nous empêche de considérer comme accidentelles. Il serait intéressant de pouvoir enfin appliquer aux recherches histochimiques le mode d'analyse aux ultra-violets directs ou au Wood qui a déjà fourni de beaux résultats en des domaines voisins. Les études spectrographiques n'ont pas encore reçu ici de nombreuses applications. Et c'est cependant, pour l'appréciation des mouvements réactionnels, un moyen pratique. Il a également fait ses preuves dans l'étude des pigments. Un dispositif signalé par certains auteurs allemands peut être utilisé dans l'examen de coupes très minces : c'est le procédé des deux objectifs à angle droit et la coupe est placée sur champ comme pour une projection. On peut ainsi apprécier l'état de réplétion optique et l'action colloïdale des colorants, les mouvements particuliers, l'activité brownienne qui trahit l'énergie des potentiels de réaction, l'importance du gonflement micellaire, et à ce dernier point de vue l'influence variable d'un milieu riche en cations H, qui entraîne un dégonflement, ou d'un milieu riche en anions OH, dont l'effet est inverse, la coïncidence de la variation ohmique du milieu cellulaire avec le jeu ionique des éléments de l'eau-; et, dans les conditions normales ou même paraphysiologiques, ces facteurs n'aboutissent pas à la peptisation ou à la coagulation, génératrices des phénomènes morbides extrêmes aboutissant à la mort du tissu. On a étudié le mode de comportement colloïdal de la fibrine (Iscovesco), celui du collagène (Nageotte, 1928)

et les résultats sont riches de précieux enseignements. La puissante propriété hydrophile de la fibrine est à noter : le poids dans l'eau est quarante fois supérieur à celui du colloïde sec ; certains chlorures, les citrates de sodium, de potassium, d'ammonium, l'urée, gênent le gonflement ou le font rétrograder. Toutes les micelles d'un suspensoïde, intermédiaire entre l'état d'hydrosol et celui d'hydrogel, peuvent être considérées comme enveloppées de molécules d'eau sur lesquelles les électrolytes exercent leur action ionisante, agissant en accepteurs ou en propulseurs.

Aucune de ces considérations n'est inutile à la compréhension des mécanismes de la lipidogénèse ou de la glucidogénèse *in situ* ; beaucoup d'autres auraient ici leur place si celle-ci ne leur était nécessairement refusée. En raison de ces faits, la concentration en ions- H^+ libres a un caractère zonulaire et l'appréciation globale fournit un chiffre vide de sens. Quelle importance peut-on attacher au dispositif histologique spécifique dans le travail de synthèse des chondriomes ? La taille des mitochondries et des chondriocentes et leur forme sont des variables dont le retentissement est considérable sur l'effet total, puisque la surface offerte est le mode de présentation des molécules réactives et la coïncidence des rapports stéchiométriques avec cette donnée déclenche le processus réactionnel. La tension superficielle et le coefficient d'étalement sont (Langmuir) des coordonnées qui, pour les lipides en formation, ont une grosse valeur ; on conçoit, dès lors, que la relation des surfaces soit facteur physique en ces opérations. La présence, dans la structure moléculaire, des « lacunes optochimiques » de

Etard, points de moindre résistance à l'attaque par le métalloïde gazeux biogène par excellence, que l'on trouve sous la forme de double liaison éthylénique dans l'acide oléique, et qui posent le difficile problème de l'origine pour des lipides, de la complexité du cholestérol, tire bénéfice de la situation chondriomatique de la molécule réactive à l'égard des incidences radiantes, et peut offrir un champ interférentiel où l'activité chimio-actinique trouve son compte.

Tout en nous gardant de donner à cette préparation du terrain de nos réactions lipidogénétiques, une allure trop schématique, nous devons en simplifier au maximum la description, et ne recourir aux influences diastatiques que dans les cas où l'enzyme a été isolé et caractérisé. Un complexe physico-chimique a été, maintes fois, interprété comme réaction diastatique ; et il est bien certain que la différence entre le catalyseur vivant et l'instrument de synthèse, du laboratoire industriel moderne, consistant en charbon plus ou moins pulvérisé adsorbant un métal finement divisé, n'est pas essentielle. Cependant la souplesse et la remarquable faculté d'adaptation au milieu qui avantagent le premier sont dus aux jeux simultanés des étonnantes propriétés des protéines ; nous savons en particulier que le formaldéhyde provoque aisément le changement de signe de la protéine dont il est libéré ; ce même méthanal peut prendre naissance dans un milieu bicarbonaté où agit un peroxyde, sous l'influence de traces de fer convenablement divisé : nous sommes ici très près de ce qui se passe chez le végétal.

Le rapport albumine /globuline est très important au point de vue de l'activité de l'éthérase qui traite

les oléines, en fonction synthétisante ou en fonction catabolique. Peut-on préciser davantage et parler d'un rapport Sérines-phosphates /fibrinogénate de calcium ? Le complexe constitué par les protéines et le calcium n'est soluble que de part et d'autres du point isoélectrique. Or, la « kératone », premier produit de l'hydrolyse alcaline (cette hydrolyse est favorisée par le glycogène) de la Kératine est, par ses propriétés physico-chimiques, voisine de la Caséine. Elle est également insoluble à son point isoélectrique ($\text{pH} = 4,14$) ; mais les produits de sa digestion tryptasique sont solubles (H. Baldwin-Merrill, 1926). Il est très vraisemblable qu'il existe dans la peau un « kératinogénate de Calcium » offrant le même caractère d'insolubilité et à noyau phosphoré, d'origine « sérine-phosphate », comme celui de la caséine. Au moment où cette même tryptase du tégument opère la séparation rapide, sous l'influence de P/Ca , des amino-acides de l'hémigroupe : tyrosine, tryptophane, cystine et acide glutamique de ce complexe sérum-albumine P-Ca , et ensuite des aminés de l'antigroupe : proline, phénylalanine, il se forme un biphosphate de calcium qui alimente la diastase phosphorylante en matériel éthérifiant. L'acide phosphorique est ainsi toujours à la disposition de l'éthérase. Quant à l'opération chimique qui établit la transition des glucides aux acides gras de la série éthylénique, par un terme carboné, correspondant de part et d'autre, elle consiste en un départ d'oxygène qui accompagne l'anhydridation des glucides, c'est-à-dire la transformation des « oses » en « osanes » : le fait est prouvé à l'évidence, moins par les résultats grossiers de l'analyse chimique ordi-

naire que par l'observation fine des plastes au cours de l'amylogénèse. C'est pourquoi nous avons tenu à présenter d'abord, bien que partiellement, le principe biologique du synchronisme fonctionnel de la formation de l'amidon et de celle de l'acide oléique. Comme nous venons d'en faire la remarque, l'exemple du végétal est très démonstratif. La condensation des lévulo-glucosanes, qui aboutit au glycogène, implique les activités conjointes d'un agent catalyseur, provoquant le départ des cations H, et d'une diastase détachant l'oxhydrile. Ainsi, le processus de séparation d'une molécule d'eau qui constitue l'anhydridation est dédoublable : la concomitance rigoureuse de ces deux activités donnerait seulement les polyamyloses en voie de condensation ; mais le décalage en deux temps nous donne aussi l'acide oléique par décomposition de l'oxhydrile et départ d'oxygène, sous l'influence déshydrogénante du cation Zn, sans qu'il soit nécessaire de symboliser par une réductase cette dernière fonction. Toute action réductrice est, en effet une hydrogénation, et nous verrons par l'étude des oxydations dans la peau, comment l'oxygène est emprunté aux éléments de l'eau, en dehors des apports normaux par l'oxyhémoglobine. Et il est intéressant de rappeler ici l'opinion de Derrien (1926) relative au rôle des Hématoporphyrines, que nous retrouverons sous une autre rubrique, dans le transport du Zinc, L'hématoporphyrine Zincique peut être pourvoyeuse de cet indispensable métal. La teneur des leucocytes en cation Zn est telle (80 pour 100 du total sanguin) qu'il est facile de comprendre, en considérant l'importance des deux véhicules que nous venons de

citer, la richesse en ce métal de la peau elle-même. Cet organe, en effet, et ses phanères en sont abondamment pourvus ; deux voies d'élimination de la porphyrine plus ou moins modifiée (coproporphyrine, urobiline) le sont aussi pour Zn : les fèces et l'urine. Les organes les mieux approvisionnés en licithines sont aussi les mieux pourvus en Zinc. On a noté que l'action déshydrogénante et l'action déshydratante de l'oxyde de Zinc sur la fonction alcool secondaire varie avec la température et est indifférente à ce facteur pour les alcools primaires (W.-A. Lazier et H. Adkim, 1925). L'influence sur les lecithines qui sont des éthers oléo-palmitophosphoglycériques de l'hydrate de triméthyl-hydroxéthylène-ammonium est très remarquable : l'anhydridation enlève le reste oléique, et l'on a une substance puissamment hémolytique. On connaît, d'autre part, le résultat des recherches de M^{me} Randoin et de Simonnet sur les vitamines B : ce sont des facteurs indispensables du métabolisme glucidique ; et, précisément, ces exohormones ont besoin d'un minimum de zinc. Les études de Frouin sur certaines mycocultures (*Stérigmatocystis nigra*) ont fait voir le rôle de co-agent de l'hydrolyse du Saccharose que joue le zinc : si on substitue à ce polysaccharide, à cet holoside, du glucose, le métal cesse d'être nécessaire. Dans les nucléines génitales, où il est très abondant (200 mgr. pour 100, sperme humain), sa présence, exclusivement saillante chez le mâle, semble le désigner comme un agent de lyse des glucoprotéines périovulaires. La facilité très grande avec laquelle ce cation s'empare de deux anions OH, le signale tout spécialement comme l'auxiliaire le

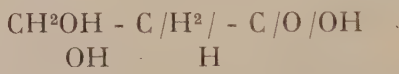
plus énergique du couple P-Ca dans les éthérifications et les anhydridations, aussi bien que dans les saponifications et les hydratations. Et si ce rapprochement de termes ordinairement employés à désigner des opérations chimiques considérées comme essentiellement différentes *a priori*, peut surprendre, que l'on veuille bien considérer que les variables sont liées uniquement à la situation relative des termes du couple dont nous avons fréquemment parlé déjà. On comprend sans difficulté que la combinaison d'adsorption du phosphore et du calcium, de part et d'autre, avec une protéine à fonction d'électrolyte et jouissant de l'avantage de la mutabilité du signe, représente un individu chimiophysique adaptable au maximum aux oscillations du pH. La présence concomitante de deux corps sur tous les terrains d'activité biogène, le glutathion et le glycogène, donne un rehaut d'intensité aux réactions vitales. Nous venons de parler de situation relative des éléments du couple P/Ca : le mouvement des fluides nourriciers qui alimentent les chondriomes du tégument met en contact immédiat les matériaux d'apport avec le glutathion. Le dipeptide cystéino-glutamique a des rapports fonctionnels des plus étroits avec le chondriome et avec le nucléole, en sorte que ces foyers de biogénèse exercent sur les particules alimentaires une activité tantôt oxydante, tantôt réductrice, selon les capacités affinitaires, les sensibilités spécifiques, les forces capillaires — tension superficielle, coefficient d'étalement — et le mode de répartition ionique des éléments de l'eau. La rigoureuse correspondance des activités moléculaires, des aptitudes réactives de l'anion S^{--} et du cation Zn^{++} , per-

met l'acception parfaite des ions- $H+$ libérés : l'oxydation aboutit à une formation d'eau, l'équilibre étant à ce point de vue réalisé, l'opération proprement déshydratante du cation $Zn++$ va s'exercer. Si l'affinité spécifique de l'individu chimique auquel s'attaque ce métal en extrême division est en faveur de l'oxygène et équilibre la capacité affinitaire de $Zn++$ pour (HO^2) comme c'est le cas pour SO_4^{--} ou pour PO_4H^{--} H^2 se dégage et le cation est intervenu comme agent déshydrogénant. C'est le mode ordinaire de son activité : $Zn++$ prend OH^- en ses éléments dont il opère la jonction. Selon que le cation $Ca++$, dont nous avons envisagé le rôle d'équilibreur de l'anion PO_4H^{--} sur le substrat protéique, avec lequel il constitue toujours, à titre de préliminaire de la phosphorylation, un biphosphate, se trouve en union avec un OH sur tel élément de molécule, c'est sur ce point même que portera l'activité de $Zn++$ qui va s'emparer de cet anion oxhydrile — obstacle à la constitution du biphosphate — et prélever un deuxième OH^- dans l'opération même de l'éthérification. Si l'activité déshydrogénante de $Zn++$ s'exerce dans le voisinage immédiat d'un O « labile », il est nécessairement réducteur, OH^- se constituant aussitôt par cet atome d'oxygène. Un fait de cet ordre vient-il à se produire sur un « pont d'oxygène », dans une molécule où s'est constituée, par le phénomène « d'oxydation interne », une liaison entre deux CH par exemple, le résultat sera, dans la norme des cas, la double liaison éthylénique. On comprend, dès lors, le passage des glucides du type « oxyde d'éthylène » aux termes supérieurs de la série éthylénique des acides gras, par

les acides hydracrylique et acrylique, et ceci par un mode de synthèse simple et rapide, comme le sont les opérations de la biogénèse. On sait, en effet, que le passage de l'état proprement vivant d'« hydrate de carbone » $C(OH^2)$, dont le prototype est le formaldéhyde — qui devient dans la molécule glucidique « fonction alcool secondaire » —, à celui d'hydrocarbure, véritable fossile biochimique, en passant par la condition d'acide gras éthylénique, est une opération réductrice. Dans la consensation du glycérol en polyglycérides, il apparaît une double liaison éthylénique à l'élimination simultanée de deux oxhydriles voisins : le fait est signalé par l'apparition du propénal. On conçoit très bien la constitution d'un groupement semblable dans la condensation de l'acide hydracrylique, très proche parent de l'acide glycérique. Au moment où est réalisée la « lyse » du glycérophosphate de calcium,



il se forme très transitoirement un acide-alcool 1-3, qui est l'acide acrylique hydraté ou hydracrylique

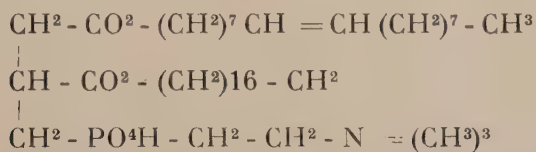


dont la condensation s'opère, par perte de $2(HOH)$ et départ de 14 atomes d'oxygène :



Certains auteurs avaient observé, il y a plus de vingt-cinq ans, que le glycogène augmente dans les organes après administration de glycérol (Weiss, Salomon, etc.). Le mode de déshydrogénation rapide

dont nous venons de parler explique le passage des fonctions alcool primaire à la forme méthanal. Le cycle se trouve ainsi fermé : l'insaisissable triol est le pivot des principales synthèses qui sont réalisées *in vivo* sur le mode synchrone. Au moment où s'opère celle du glycogène par condensation, sous l'influence de l'amylase en fonction déshydratante, de l'éther phosphorique de l'inositol, s'effectue dans des conditions de milieu semblables, et sous l'influence de la lipase également en fonction déshydratante, la synthèse des lipides. Un processus analogue de phosphorylation portant sur les trois oxhydriles du glycérol, donne un glycéride ou un lécithide, selon qu'intervient ou non l'hydrate de triméthyl-hydrox-éthylène-ammonium. Cette base azotée qui entre dans la constitution du lécithide, selon le schéma



a une origine glycérolique à peu près certaine. Elle paraît exercer, ainsi que la névrine, corps voisin, une influence sur l'hydrocarbonation *in vivo* : elle provoque un léger abaissement du taux glycémique ; elle est aussi un des constituants de la Levûre de bière — avec l'acide nicotinique. La muscarine et d'autres dérivés du tétraméthyl-ammonium ont un effet opposé. Nous avons déjà mentionné la bétaine, autre congénère de la choline, qui a son emploi, encore méconnu, dans l'édification de la molécule glucidique chez la Betterave et peut aussi remplacer l'hydrate

de triméthyl-hydrox-éthylène-ammonium dans les lécithides végétaux. On a attribué au Glycogène et aux Lécithides un rôle dans les oxydations. Ces derniers interviendraient avec les tryptases dans les phénomènes de protéolyse (M^{lle} Korsakow) ; et le premier agirait même comme une oxydase (M. Jacot). Nous connaissons son influence comme activateur de l'hydrolyse alcaline de divers protéiques (Hugounencq et Loiseleur). Il est bien vrai que le glycogène a, sous l'action de l'adrénaline, un effet tonique sur les oxydations.

Les lécithines tissulaires sont susceptibles de subir l'hydrolyse sous l'action d'une sorte de saponase (lécithinase) et de mettre en liberté de l'acide oléique et d'autres acides gras (palmitique, stéarique, etc.) : on peut apprécier cet effet par stalagmométrie. L'oléate de sodium, introduit dans une solution colloïdale de glycogène, est partiellement absorbé à la surface des micelles ; le savon se concentre autour des particules et cette adsorption croît avec la température ; si on ajoute du sel marin, il se produit une floculation du complexe colloïde-savon (L. Velluz). Ces observations peuvent être complétées de manière intéressante par l'application de la lipase cutanée ; ce ferment a été reconnu en effet dans l'émulsion de peau, ainsi qu'un ferment jouissant d'une certaine activité sur les oxystérols (L.-H. Dejust). Des études ont été entreprises sur le phénomène si curieux de la photosensibilisation des ferments par les hématorporphyrines : il y aurait lieu d'en appliquer le bénéfice à la glycogénase, à la lipase, à la phosphatase, en utilisant la porphyrine zincique de Derrien.

Microdétection du glycogène dans la peau, d'après P.-G. Unna :

Le meilleur procédé de coloration des cellules à glycogène est le suivant. On nettoie aussi rapidement que possible (pour éviter les pertes) la peau à l'alcool absolu. On inclut à la celloïdine. On se débarrasse de cette substance par l'alcool-éther, l'alcool absolu ; on passe les coupes à l'eau.

On traite par le bleu de méthylène en solution à un pour 100 dans de l'alcool dilué. Après une minute, on passe à l'eau.

On introduit les coupes dans une solution de carmin ammoniacal de Best, pendant une minute et on rince à l'eau.

(On passe aux alcools, à l'essence, on monte au baume).

Cette coloration de contraste au bleu de méthylène a pour but, en même temps qu'elle fait ressortir le carmin, de rendre celui-ci moins adhérent aux points où elle a imprégné le tissu (dans l'espèce la périphérie de l'infrabasale).

Microdétection de la lécithine : on emploie ici une solution iodo-iodurée, considérée autrefois à tort comme caractéristique du glycogène.

Microdétection du cholestérol : on emploie des pièces fixées au formol et durcies par l'alcool à 95°. Coupes congelées.

Les coupes sont recouvertes d'une goutte de SO_4H^2 concentré, pendant une dizaine de secondes.

On ajoute 2 à 3 gouttes d'anhydride acétique pur, puis on lave avec ce même liquide pour éliminer le réactif précédent.

On recouvre d'une lamelle et on lute à la paraffine pour empêcher la formation d'acide acétique par action de la vapeur d'eau atmosphérique.

La coupe a une coloration d'abord rose lilas qui tend de plus en plus au violet (M. Romieu).

LES OXYDATIONS

Nous venons d'entrevoir le rôle des nucléotides dans la génèse des glucides et dans celle des lipides. Le complexe Phosphore-Protéine-Calcium, la phosphatase, le cation Zn^{++} , se sont montrés à nous comme des facteurs équivalents, dans l'un et l'autre processus ; et le principe de la rigoureuse concomitance fonctionnelle nous a fait envisager le stade éther hexose-phosphorique /glycérophosphate comme une sorte de pont physiologique entre les deux grands groupes de matières ternaires dont le métabolisme au niveau du tégument est si important. Il serait topique d'accorder quelques pages au cholestérol ($C^{27}H^{45}.OH$), ce quasi-carbure à fonction alcool qui accompagne les graisses dans la peau, où il est, selon la remarque de P.-G. Unna, « partie intégrante caractéristique de toutes les cellules jeunes et donc aussi de toutes les assises épithéliales jeunes... », particulièrement de la couche germinative de l'épithélium de revêtement et de la partie adjacente des glandes sudoripares » (*Histochemie der Haut*, 1928). C'est là vraiment un sujet d'actualité, car on a parlé en ces derniers mois de manière définitive des stérols, soit en s'efforçant d'en préciser la nature en l'apparentant du point de vue chimique aux terpènes, soit en mettant en lumière ses curieuses réactions aux ultra-violets, mises à profit déjà par la thérapeutique, soit enfin pour tâcher d'en définir les foyers de production ou la situation exacte dans la pathogénie de diverses

affections telles que la cholélithiase ou la sclérose vasculaire. D'autre part, la parenté reconnue des carotines et des stérines lui crée une place de choix dans une étude beaucoup plus spéciale de la pigmentogénèse. L'étude en serait d'autant plus intéressante que des formes précises de son activité chimique semblent autoriser la conception très rationnellement hypothétique de son origine glycérolique. Nous trouvons le cholestérol étroitement associé aux acides gras de l'épiderme pour constituer les graisses caractéristiques de la couche cornée (P. G. Unna). « Les cellules plus anciennes de la couche épineuse perdent bientôt peu à peu leur contenu en cholestérol et toutes les parties cornées de l'épiderme, de la gaine des bulbes et des poils ne possèdent plus, dès lors, de cholestérol à l'état libre » (*Id.*, *Loc. cit.*).

En dépit de la curieuse labilité de ce corps sous l'influence de la radiation, nous ne pouvons en parler plus longuement en ce chapitre consacré au point de vue très général des oxydations. Et nous devons laisser dans l'ombre ce lipide si sensible à la lumière, et dont la valeur biologique est très grande, malgré sa découverte en situation phréatique dans presque tous les pétroles, ce qui souligne, d'ailleurs, sa relation avec les oléines. Nous ne pouvons cependant pas omettre de noter l'absence de phosphore, en cet individu chimique, si avide d'eau et de Calcium et facilement oxydable sous l'influx radiant.

Le phosphore, en effet, nous a spécialement intéressés dans ses rapports avec le calcium et avec l'oxyhydrile qu'il déplace si facilement, avec l'aide de l'ion- Zn^{++} et par le moyen du cation Ca^{++} chargé d'as-

surer son transport. Et si nous saisissons dans la biochimie des lipides, des relations similaires avec l'anion OH^- , et avec le calcium, c'est que très ordinairement ces substances sont phosphorées. Voilà la seule raison qui donne à l'index lipocytyque sa valeur, en lui permettant de souligner la faculté d'imbibition par l'eau de telle région du tégument. Ce qui importe avant tout, au point de vue de l'attaque, par l'oxygène des lipides, ou de leur pouvoir d'adsorption de l'eau, c'est leur présentation volumétrique : coefficient d'étalement en fonction de la tension superficielle, degré d'émulsibilité modificateur de cette même coordonnée, sont les grands facteurs biologiques qui conditionnent l'utilisation de ces corps par la peau. Le volume des granulations lipoidiques règle leur adsorption par les protéiques et le suspensoïde cytoplasmique sera d'autant plus imprégné de liquide que la surface active sera plus grande. La teneur prédominante du milieu en OH , correspond toujours à une bonne acception de cations H , est donc en relation avec cette manière d'être des lipides. Un bon test d'imprégnabilité par l'eau en rend compte, et le rendement en liquide phlycténulaire, dans le procédé auquel nous avons déjà fait allusion, est une donnée intéressante à cet égard ; car ce volume exprime, dans des conditions constantes d'interprétation, la teneur en eau des cellules — par une proportion aussi rigoureuse que possible à l'étendue du territoire intéressé, basée sur une moyenne statistique expérimentale — et celle du liquide lacunaire, d'origine lympho-sérique. La situation des lipoides de l'ectoplasme est ainsi tout à fait

comparable à celle d'une oléine en suspension dans l'eau, en tenant compte de la considération différentielle de l'hétérogénéité. Il n'est pas douteux que, dans ce milieu cellulaire, l'agent pourvoyeur d'anions OH^- soit un glucide en combinaison d'adsorption avec les protéines ; il y a même une vraisemblance très acceptable à prêter au glycogène cette fonction : outre sa faculté « oxhydrilo-lytique » des protéines, sa valeur oxydasique jouerait dans le degré de division des lipoïdes et sa collaboration très générale, dans les chondriomes, avec le glutathion, assurerait la constance du pH. En valeur positive, s'opérerait la lyse du glucol, formé en état de plus-value des anions OH^- . Ainsi, se trouvent réunis tous les éléments nécessaires à la synthèse des polynucléotides, au temps du gonflement prophasique ; le glucose, en passant à l'état de cyclohexane-hexanol, condition indispensable à son plein rendement bionénergétique, donnerait, par départ de la molécule formaldéhydique, le d-Ribose dont nous avons vu l'utilité. Et l'agent de cette cyclisation serait le même constructeur de molécules d'éther hexose-phosphorique que nous avons rencontré maintes fois : le complexe phosphore-calcium, aidé du cation Zn^{++} . Les induits de mitogénèse, développés au moment où la cellule a atteint le point critique de sa nutrition et de sa sensibilité, connexe à la radiation, conduiraient la cinèse ; au prorata des attributions de signes électroniques aux éléments chimiques en jeu. La très générale répartition des enzymes par les leucocytes, selon les vues de Fiessinger, prend une valeur de premier plan dans ce métabolisme fondamental des unités vivantes. Cette émulsibilité

des lipoides, dont nous venons de parler est une fonction enzymatique en rapport avec le rythme des oxydations ; deux phénomènes en reçoivent une certaine lumière ; et, pour être une note de biologie générale, la remarque trouve ici cependant sa place, c'est-à-dire : 1° le fait de la mise en jeu des oxydations dans l'œuf, dès l'engagement du nucléus mâle dans l'orifice ouvert pour le recevoir ; le complexe phosphore-protéine-calcium dont il est chargé, et le cation Zn^{++} , qui est inclus dans ses nucléoprotéides, mettent cet élément physiologique en état de haut potentiel de catalyse. Il est très possible que ce soit la constance de cet état de division ionique, dont le noyau tire parti en vue d'assurer la relative permanence du chiffre chromosomique. La maturation ovulaire, d'autre part, correspond à une mise en appétit de ses lipoides et surtout de son cholestérol — qui est capable d'absorber cinq cent fois son poids d'eau — vis-à-vis de ce liquide ; et l'évacuation du matériel chromatique de surcroît est un témoin de cette réalisation critique du degré de sensibilisation nécessaire aux agents oxhydrillo-catalyseurs. La constitution d'un résonateur d'ondes serait l'amorce plus ou moins immédiate du processus mitotique. Et 2° le fait de l'hémolyse, qui demeure quelque peu mystérieux, et sollicite toujours de nombreuses recherches. Nous avons déjà noté que l'hémolyse imputable au venin de colubridés divers, doit son activité si redoutable à la formation, aux dépens des lécithines, d'un éther palmito-phosphoglycérique d'hydrate de triméthyl-hydrox-éthylène-ammonium, c'est-à-dire d'une lécithine dépourvue de son reste oléique ; une fonction alcool primaire s'est donc recons-

tituée : un anion OH est apparu. Une observation de Herlant sur l'œuf de Grenouille souligne l'influence exercée par une faible acidité — il s'agit ici des acides acétique et butyrique, entre autres — sur l'accroissement du taux des oxydations lipidiques. Or, un double point de vue est à considérer : celui de la diastase éthérifiante du matériel hémolysant qui, avec l'aide du cation Zn^{++} , puissant chasseur d'ions H, démolit la molécule d'acide oléique, fragilisée par sa double liaison éthylénique, vraie « lacune opto-chimique ». Il se constitue alors une abondante quantité d'anions OH, du fait de la libération par le zinc d'ions H et de l'accroissement des oxydations ; la surface d'imbibition des lipoïdes est très accrue et l'équilibre du suspensoïde protido-lipidique est rompu. D'autre part le cholestérol, très photolabile, subit une oxydation, et l'oxystérol formé est incapable d'assurer la perméabilité normale de l'ectoplasme globulaire. Le cholestérol est, dans l'hématie, en quantité rigoureusement définie, en rapport avec le volume d'eau nécessaire à la vie de la cellule, et cette proportionnalité est, sans doute, la conséquence de sa formation *in situ*, par condensation de neuf molécules de lécithine ayant perdu leurs acides oléique, palmitique et phosphorique, ainsi que leur base choline. Par départ, selon le processus ordinaire de ces condensations, de tous les atomes de l'oxygène respecté par l'éthérification, moins un qui fixe un atome d'hydrogène en constituant un oxhydrile de liaison, s'édifie la molécule du cholestérol, alcool possédant une double liaison et doué de fluorescence. On le voit, l'origine glycérolique de ce corps est très possible, et l'intérêt en est rehaussé

par l'utilisation simultanée, en vertu du même principe de synergie fonctionnelle qui caractérise les réactions vitales des acides et de l'hydrate de triméthylhydrox-éthylène-ammonium à l'édification de molécules nouvelles. Au moment où s'opère une destruction de globules rouges, selon le processus lytique commun, si la saponification catalysée par le cation Zn^{++} intéresse d'abord le reste oléique de la molécule de lécithine, l'hématolyse est effectuée par une lysocytine ; et, quand le même travail de démolition, poursuivant son œuvre, atteint les fonctions alcool secondaire et primaire, éthérifiées par les acides palmitique et phosphorique, la base choline est libérée, tandis qu'il se forme du cholestérol. Ceci explique pourquoi l'organe d'hématolyse par excellence, la rate, livre du cholestérol à la circulation. C'est sous la forme d'une association protéidique, le plus souvent l'euglobuline (J. A. Gardner et H. Gainsborough, 1927), que cet alcool est déplacé. Ce sont les acides aminés, qui en sont très avides, qui le retiennent de la circulation, et l'oxhydrile cholestérolique est très facilement éthérifié en présence de ces corps (Abderhalden). Et au moment où la globulolyse livre le contenu peptidique, dissocié par l'activité des OH fixés sur les combinaisons lécithino-protéiniques, ce qui subsiste peut être entraîné par les amino-acides. Aussi trouve-t-on dans la rate des protides à côté de leur associé éventuel. Les hématies conservent un taux relativement fixe de ce dernier, ordinairement à l'état libre ; et c'est lui qui s'oppose à l'activité hémolysante des substances toxiques pour le globule rouge, telles que saponines, digitonine (qui d'ailleurs fixe quantitativement le

cholestérol), hémolysines des venins de serpents et de scorpion, toxines bactériennes, helminthotoxines... Certains auteurs ont pensé que le phénomène actif, dans l'intervention de tels corps sur l'érythrocyte, était la combinaison de l'agent lytique avec la substance qui normalement s'oppose à son action, et la constitution d'un complexe à grand pouvoir imbibiteur d'eau qui fait éclater la cellule. Mais si l'on considère la grande émulsibilité des lécithines et leur oxydabilité remarquable, on s'aperçoit que le processus est différent ; car l'oxydation des lipoïdes en question modifie leurs rapports avec leur substrat protéinique et augmente leur surface d'attaque, par division de la masse des granules (d'Altmann). C'est alors, au contact de ceux-ci que se forme l'oxhydrile. Il y a mieux, ces phosphatides peuvent fixer de l'oxygène relativement instable et fonctionner comme oxydases ; et ceci d'autant plus aisément que le glycogène leur est adjoint, qui est susceptible de sensibiliser à l'adrénaline la zone de sa répartition. Il est bon de se rappeler ici le rôle du glycogène comme catalyseur protéolytique en milieu riche en anion OH ; l'association lipo-protéidique atteint dans de telles conditions son point critique, et la séparation des amino-acides fournit du tryptophane, de la tyrosine, de la phénylalanine, corps très oxydables qui évoluent vers l'opération mélanogénétique. A ce propos, il est bon de signaler aussi que l'oxydation stable d'un complexe phosphatido-cholestérolique, à substrat polypeptidique, l'oriente vers la carotinogénèse. Et ce sont, dans le tégument, les cellules de Langerhans qui sont les convoyeuses du pigment mélanique de l'épiderme

vers la cutis. Sur ce point Pautrier et Diss ont déjà attiré l'attention. D'autre part, Becker (1927) a, par les procédés de l'imprégnation argentique et de la dopa-réaction, signalé la présence assez générale des cellules dendritiques pigmentopares, de productivité variable selon les régions de la peau. Ces éléments histologiques à morphologie spéciale peuvent, avec de sérieuses raisons, être considérés comme des lieux d'acception d'oxygène, pour les rapprocher, par voie d'analogie des « lieux d'oxygène » (Unna), dont nous reparlerons. En effet, l'évolution de l'état prépigmentaire à celui de cellule dendritique adulte est un processus d'oxydation : ce sont ici les phéno-aminés qui sont accepteurs. Dans le cas de la carotinogénèse, le mécanisme peut être, dans une certaine mesure, homologué : il y a un état prépigmentaire, qui est marqué par une sensibilité particulière à « l'imprégnation osmique » ; OsO_4 est réduit par les gouttelettes incolores et solubles du bloc lipido-cholestérolique ; puis, par le progrès de l'oxydation, apparaissent les chromolipoïdes dont la coloration s'accroît petit à petit ; et, à ce stade où « l'état grasseyé de la cellule » (Molon) a disparu, le tétraoxyde d'osmium n'est plus réduit, ce qui exprime simplement la saturation directe de l'appétit d'oxygène des phosphatides. Le cholestérol pur échappe à cette oxydation et, en mélange avec des lipides, il la facilite par inductance. On peut donc faire des chromolipoïdes un stade acholestérolique de l'évolution des lipides vers les carotinoïdes, bien que les termes ultimes de la série donnent, par le traitement à l'acide sulfurique, une coloration rouge que l'on impute au cholestérol : il ne saurait y

avoir ici, comme en toute classification, rien d'absolu. Les chromolipoïdes ne répondent pas à l'imprégnation argentique, ce qui les différencie des mélanines (Hueck, J. Verne). L'intérêt des deux points sur lesquels nous venons d'insister est emprunté au rôle des nucléines, secondées par le cation Zn^{++} , dans les oxydations ; et l'exemple cité de la nucléine mâle est indicateur au premier chef de la fonction générale de ces individus physio-chimiques : il resterait à définir la forme de leur intervention ; c'est ce que l'on a tenté de faire en ces derniers temps, et il semble bien que ce soit l'action déshydrogénante du cation Zn^{++} qui donne la dominante ; et, la membrane ovulaire dont nous avons parlé étant constituée par une substance de déchet émise par l'ovule au moment de la maturation, il est permis de croire que ce corps devient, par l'effet de la catalyse au Zn , une substance très oxydable qui déclenche, par inductance, le processus d'oxydation. Il est donc possible de considérer ce déchet de maturation de l'ovule comme cholestéro-lipoïde. Et, quant au point de vue de l'hémolyse, il cesse d'autant moins d'être actuel que le large emploi fait aujourd'hui de l'autohémothérapie a attiré l'attention sur le même phénomène dans la peau. La lyse globulaire met en liberté dans le tégument lipides et protides ; or, dans le cas exceptionnel de non résorption, sur lequel nous allons insister quelque peu, on voit apparaître les deux ordres de pigments signalés plus haut. Nous avons sous les yeux un cas de tache pigmentaire prétiibiale, survenue à la suite d'une suffusion sanguine intra-épidermique. Toutes les phases de la destruction sanguine *in situ* ont pu être observées, et donc les

divers stades de la chromogénèse. L'évolution mélanogénétique n'a pas abouti, ce qui témoigne d'une plus facile résorption des phéno-aminés et probablement de tous les amino-acides, mais l'aspect xanthoïde témoigne au contraire en faveur d'une constitution achevée des chromolipoïdes et des carotinoïdes. Dans un ordre d'idées voisin, le cholestérol joue un rôle dans la genèse des xanthomes où on le retrouve, à la coupe, dans les glandes sudoripares (Ingram, 1927). On a été amené à penser que cette substance, très oxydable dans certaines conditions seulement, pouvait influencer la marche des tumeurs vers la malignité ; statistiquement, la chose paraît exacte, car si la tumeur progresse rapidement, on constate une élévation du taux du cholestérol ; et, au seuil de la cachexie, une baisse (il s'agit ici du cancer provoqué par le goudron chez des lapins. T. Shimoda, 1927). L'observation n'a sa place ici qu'en raison de l'accroissement constaté des oxydations en parallélisme avec le fait relaté, et la coexistence d'une élévation de la teneur en cation Zn^{++} . On a constaté aussi, d'autre part, une péroxydation de certains lipides (oléines) sous l'effet de l'insolation ou de l'irradiation ultraviolette (L. Yoder, 1926), et que ces oléines sont alors susceptibles d'impressionner (par un léger voile, du moins) la plaque photographique dans l'obscurité (M. S. Hamano, 1925) ; dans ce dernier cas, on avait constaté aussi le même fait pour le cholestérol. Et cet alcool, irradié dans une atmosphère d'oxygène, passe à l'état d'oxycholestérol et cesse d'être précipitable par la digitonine ; ce dernier fait ne se produisant pas, si l'irradiation a lieu en atmosphère d'azote (H. Beu-

mer, 1927). L'aspect de catalyseur dynamique ou fonctionnel des ultra-violets semble ici assez net, et leur rôle dans les oxydations se dessine. Certains ions métalliques, qui jouent un grand rôle aussi dans les oxydations, acquièrent par irradiation un pouvoir photocatalytique : c'est le cas de Fe, de Mn (Rousseau, 1925). Les carotinoïdes également sont très oxydables et, en lumière solaire, ils absorbent des radiations bleues et violettes : ces mêmes radiations étant pernicieuses pour le pigment vert photosynthétique qu'elles détruisent. On a recherché si il n'existait pas une fonction protectrice des carotinoïdes pour la chlorophylle et le fait a été reconnu exact (Iwanowski, Wurmser). Une considération de même ordre paraît autorisée en ce qui concerne le corps chimique à fonction homologue, dans la peau humaine en particulier : les lipo-carotinoïdes préserveraient de l'action de certaines radiations l'hématoporphyrine. Or, l'activité des ultra-violets s'exerce par l'intermédiaire de ce dernier complexe sur les peptides qui sont hydrolysés : d'où la libération de phéno-aminés qui subissent l'oxydation, en un deuxième temps, seuil de la mélanogénèse. Il est bon de rappeler ici le double rôle d'oxydase et de catalyseur d'hydrolyse protéique joué par le glycogène. Il semble naturel d'admettre que sa fonction d'activateur dans l'oxydation de l'adrénaline est extensible à la tyrosine et à la phénylalanine. Une hypothèse déjà féconde et bien étayée attribuée à un groupement aldéhydique de type CHOH l'activité enzymatique des amylases, de la glycogénase, de la peroxydase, de la catalase et des réductases (K. G. Falk). C'est là un aperçu intéressant sur le régime des

fonctions synchrones déjà entrevu : voici le glycogène qui intervient à titre de catalyseur protéolytique dans l'opération qui libère l'élément de sa propre hydratation, c'est-à-dire l'oxhydrile formaldéhydique, reste de la démolition totale de certaines molécules d'acides aminés ; et c'est cet anion OH naissant, qui, en milieu de $\text{pH} = 6,5$ optimum spécifique, va déclencher une « hyperglycémie » tissulaire qui ne prendra fin que par retour à une concentration normale en cations H ($\text{pH} = 7,2$). Mais le phénomène mériterait plus d'attention en vue de sonder le problème de haute portée biogénétique de la synthèse *in situ*, par la molécule formaldéhydique hexamérisée, de l'hexose ou de l'hologlucoside le plus apte à la formation des polyamyloses, par le stade lévuloglucosane, en milieu déshydratant. Voilà un cycle local à champ peu étendu ; et il est également probable que l'édification *in situ* des glycoprotéides dépend d'un même moteur. Et, dans une même catégorie de faits, un pas encore nous amène à cette activité enzymatique de type simplifié opérant de manière synchrone, en milieu anionique OH, la lipolyse des éthers de la glycérine, ou plus exactement des esters du glycérol. Or, il est un protéique qui subit, dans des conditions photochimiques déterminées, centrées sans doute par l'influence d'une zincoporphyrine, la lyse polypeptidique, catalysée par le glycogène : c'est l'hémoglobine elle-même, dont la répartition par le fluide nourricier est générale, dans l'organisme humain en particulier ; et nous avons déjà vu ce que pouvait au point de vue pigmentogène, l'oxydation des lipoides qui lui constituent, dans l'érythrocyte, un substrat micellaire.

Nous assistons maintenant à la séparation des constituants même du véhicule de l'oxygène dans le sang, et par celui-ci dans les tissus : hématine et globine. La métalloporphyrine, à noyau tétrapyrrolique, où les groupes CH, de provenance glucidique probable, sont unis à un groupement iminé NH accepteur d'H, en « pointe fonctionnelle », est ici une combinaison de fer, en état de division critique, par rapport à l'acceptation d'oxygène labile, avec une porphyrine qui n'est spécialisée que par son « co-ferment » Fe ; celui-ci, n'étant plus engagé dans la combinaison protéinique, perd le type « dissimulé », et devient capable de s'unir à CO², pour évoluer ensuite en pigment, tandis que le Zinc, en état de division critique, par rapport à sa fonction de puissant déshydrogénateur et fixateur d'OH, peut donner à la porphyrine ces curieuses propriétés qui ressortissent à l'activité propre de CHOH. On voit alors se dessiner un noyau catalyseur qui évoque l'activité de la « magnéso-porphyrine » végétale. Il est déjà bien établi que l'hématoporphyrine — c'est-à-dire une ferroporphyrine — est capable de rendre photolabiles des ferments et des sucres, entre autres substances à grosse molécule (J. V. Supnievski) ; ainsi, une solution de glucose à 1 pour 100, sensibilisée par 2.10⁻³ de la combinaison ferrotétrapyrrolique, en milieu à plus-value anionique OH, est détruite par exposition de six heures à la lumière dans la proportion de 25 pour 100 (même auteur). C'est une action oxydolytique qui nous rapproche de celle du sulfate d'uranium. Quant au constituant protéique de l'hémoglobine, il est d'une importance notoire ; on connaît bien aujourd'hui l'influence géné-

ratrice de la couleur de groupements tels que $C = NH$, $-CH = N-$, $-N = N-$, sur une molécule riche en carbone, comme l'est celle des sucres, en particulier, comme l'est aussi celle du cholestérol. Il s'opère un décalage de l'absorption des radiations vers la partie visible du spectre et les plus riches teintes apparaissent. C'est un phénomène de cet ordre que l'on peut constater dans la transformation évolutive de l'amyloplaste en chloroplaste quand intervient l'élément azoté, sous la forme probable protéino-magnésoporphyrine, chez le végétal. Il est certain que la phosphorylation entre en jeu dans le processus amylogénétique, tant chez le végétal que chez l'animal, et l'ample répartition organique de l'inositol, ce glucide cyclisé qui est un préphénol et un prébenzène, ouvre la voie à des recherches nouvelles sur le rôle des chromogènes dans la photocatalyse. Après cette digression « pigmentogène », revenons à la globine qui a accompagné, dans la peau, les autres constituants du complexe oxygénovecteur. Cette protéine contient 4,4 pour cent d'acide aspartique

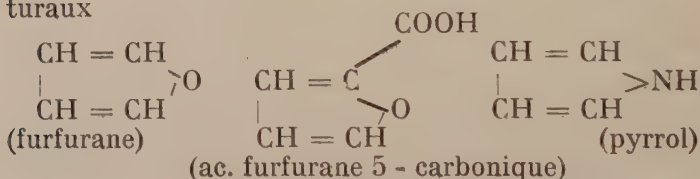


diacide monoaminé qui agit à la façon d'une estérase capable d'hydrolyser une proportion considérable d'acétate de méthyle en alcool méthylique et acide acétique. Il peut être intéressant de rechercher si ce corps n'est pas susceptible d'agir sur le tégument dans certains cas pathologiques. La globine, plus que les autres protéines qui se trouvent dans la peau, étant donné son état de brusque isolement du fait de l'hémolyse, est apte à produire, sous l'influence

des ferments protéolytiques dont nous avons parlé, le clivage des amino-acides, et même la libération du formaldéhyde, éléments constitutifs de sa grosse molécule. Ainsi, le tégument peut se réapprovisionner en tryptophane, en tyrosine, en phénylalanine, et aussi en cystéine et acide glutamique, ce qui permet la synthèse si importante du glutathion, complexe oxydo-réducteur des chondriomes. Afin de poursuivre une assimilation déjà faite avec la physiologie de la feuille, nous pourrions démontrer ici que si la feuille synthétise ses chloroplastes, substrat pigmentaire de l'activité photocatalytique, de même la peau peut, avec les matériaux de son chondriome, faire la synthèse des ferroporphyrines en partant de ses polyamyloses ; or, le dispositif histologique cutané signalé par P. G. Unna paraît se prêter au mieux à de telles édifications moléculaires de nature photosynthétique. Rappelons-nous la superposition de la couche d'acide oléique (basale) et de la couche de glycogène (infra-basale) : il reste à déterminer le degré de perméabilité aux radiations de la couche d'acide oléique, qui jouit d'un pouvoir connu d'absorption pour les ultra-violets. Une telle expérimentation relève *a priori* d'une série de manipulations *in vitro* qui a d'ailleurs été entreprise avec succès par E. Rousseau (1927). Nous avons vu qu'un changement du pH tissulaire de 7,2 à 6,5 suffit à déclencher un mouvement d'hydratation intense du glycogène, le glucose formé se répand dans les tissus : c'est là une source de sucre, et ce n'est pas la seule. La protéolyse intense activée par le glycogène — et souvenons-nous opportunément que la glycogénase doit son activité à un constituant for-

maldéhydrique — détache abondamment des lourdes molécules albuminoïdes, les amino-acides, les phénoaminés, les groupes CHO₂H. Ces derniers peuvent aussitôt être ordonnés en polyalcools, à sextuple capacité d'éthérification, et revêtir un aspect fonctionnel cyclique de parfaite symétrie, où se juxtaposent les groupements formaldéhydriques, sans que l'un quelconque de ces atomes de carbone affecte jamais, dans l'organisme humain, une disposition asymétrique — ce qui explique l'erreur de ceux qui parmi les chercheurs appliqués à la découverte de l'inositol dans la pepsine, ont exigé de lui la révélation d'un pouvoir rotatoire dextre. A cette famille de sucres appartiennent la mannite, la dulcité, très répandues dans le monde végétal, comme l'inosite l'est dans l'organisme humain (foie, pancréas, etc.). On connaît, d'autre part, la fréquence de la formation *in vivo* de l'acide mucique, qui est une des formes de l'oxydation de l'inosite par exemple ; sous l'action du complexe phosphore-protéine-calcium, aidé du cation Zn⁺⁺ des nucléines, peuvent se produire, par perte de CO₂ et de HOH, les acides hydromucique et furfurane-5 carbonique ; on passe aisément de ce dernier, par décarboxylation — opération courante des organismes — au furfurane. L'aldéhyde pyromucique, le furfurol bien connu, que l'on trouve à côté du guanoside, générateur de la triméthylxanthine, dans le grain de café torréfié ; celui-ci laisse échapper assez facilement son furfurol sous l'aspect d'une matière huileuse, à reflets irisés. Ce n'est pas vainement que ce rapprochement est fait ici entre le guanoside et le furfurol. Il existe une série de produits dont la cons-

titution schématique évoque le mode de substitution aisée de l'anion S à l'oxygène, et du groupement iminé à O, par un stade de carboxylation préalable : la « pointe fonctionnelle » que nous avons remarquée dans le pyrrol peut être occupée soit par l'oxygène (Furfurane), soit par le soufre (Thiophène), soit par le groupement iminé. Mais ce qui nous importe, c'est surtout de connaître la transition possible de l'étheroxyde interne diéthylénique, obtenu par décarboxylation et déshydratation du diacide quatre fois alcool secondaire, l'acide mucique, et que nous avons appelé furfurane, au pyrrol, corps si important dans la biogénèse où il représente, par son union avec le fer — sous la forme de porphyrine ferreuse (Conant, J. Barcroft, Nicloux) — le noyau pigmentaire, convoyeur d'oxygène et photocatalyseur de l'hémoglobine des mammifères en particulier ; et, par son union avec le silicate de magnésium colloïdal, le noyau constructeur du formaldéhyde, premier hydrate de carbone » C (HOH), chez les phanérogames, par exemple. Si nous examinons avec quelque attention les schémas structuraux



on remarque qu'il est aisé de passer de la deuxième forme à la première par perte de CO², et de ce même acide furfurane 5 - carbonique au pyrrol, si cette décarboxylation est faite en présence d'ammoniaque. Nous avons vu que l'acide mucique provient d'une hexite,

et le seul polyalcool de cette forme est, dans l'organisme humain, l'inosite inactive sur la lumière polarisée. De même que l'acide mucique peut venir de l'acide gluconique par fourniture de deux atomes d'oxygène, et donc se rattacher directement au glucose ; de même l'hexite en question peut venir du glucose par hydrogénation et déshydrogénation successives ; mais ce cyclohexane-hexol est le seul corps facilement « phénolisable » : en effet, la réduction successive des fonctions alcool secondaire de l'inositol, moins une, donne le cyclohexanol proche parent du phénol commun, dont il provient par hydrogénation au nickel réduit, suivant le procédé bien connu de Sabatier et Senderens. L'indol ou phénopyrrol, si fréquent aussi dans l'organisme humain, donne ainsi l'explication de son origine, que celle-ci relève d'un métamorphisme des protéines, ou plus exactement de leurs constituants peptidiques par l'alanine par exemple, capable de se transformer en « ose », soit aldolisé, soit hexocyclisé. Nous ne pouvions passer plus rapidement sur ces données avant d'aborder la question si importante de l'oxydation pigmentogène des aminophénols, qui représentent une sorte d'hybridation des protéino-sucres où le caractère constitutif formaldéhydique apparaît si nettement dans la forme transitoire cyclique de l'hexite, particulière à l'organisme animal en sa manifestation d'inertie anactinogyre. Et il est un point qui a son importance en cette question du métabolisme lipoglucidique, traité dans ses relations avec la pigmentogénèse . si ce processus est l'œuvre de l'oxydation catalysée par la radiation, qui a pour détecteur et résonateur organique ordinaire,

le complexe P /Ca, vitalisé par son substrat protéinique et spécialisé tour à tour par les ions Zn, Fe, Mn, Mg, à valences cationiques différentes, il a son point d'appui sur le jeu des anions OH, mobilisés à l'extrême par le cation H et, à des degrés divers, par les métaux alcalins K et Na — pour ne parler que des éléments principaux, les autres n'étant en somme que des facteurs de « nuances », à la réserve cependant de l'anion Cl. Et la mobilité considérable des ions-H⁺ libres a pour tempérament le jeu des accepteurs, et spécialement des deux grands complexes oxydo-réducteurs des organismes végétaux et animaux : le glutathion (philothion, sympectothion) et le cytochrome. Le premier de ces complexes paraît tirer origine, au moins par son constituant glutamique, riche en éléments formaldéhydogènes (CH H) à pouvoir diastasique, d'une lactotyrine, constitutive du noyau du caséinogénate de calcium, et qui donne en milieu hydrolisant (catalysé par le glycogène) des acides aspartique et glutamique, ainsi que Posternak l'a montré pour la caséine du lait, dont la présence permanente dans l'organisme humain en particulier, est assurée par cette forme de caséinogénate de calcium, convoyeuse également d'acide phosphorique et sans doute participante à la constitution de l'amyloïde, œuvre pathogène d'un milieu trop riche en cations H (Frank). Quant au cytochrome, dont D. Keilin a montré les relations avec les porphyrines, ce n'est autre que l'histohématine. C'est un catalyseur tissulaire d'oxydation. Il est facilement réduit, dans les conditions normales, par les cellules ; le formaldéhyde et l'alcool empêchent la réduction de la forme oxydée. Les « réactions de pero-

xydase » lui sont imputables (D. Keilin). Réduit, il offre à considérer quatre bandes caractéristiques et indépendantes de l'origine : a 6046, b 5665, c 5502, d 5210 Å. Oxydé, il ne présente plus qu'une ombre légère de 520-540 à 550-570 $\mu\mu$.

Les cellules cutanées disposent donc de puissants agents d'oxydo-réduction, en superposition fonctionnelle et histologique avec leurs chondriomes, c'est à dire avec la réserve alimentaire préparée déjà par l'activité des ferments sériques et des ferments leucocytaires, qui la réduisent à l'état de micelles colloïdales plus ténues, soumises ensuite au triage membranaire ; la membrane étant une zonule ectoplasmique plus condensée, n'ayant pas été soumise, en raison de sa situation périphérique, au mode de défloculation des matériaux de l'endoplasme, qui subissent là l'action de ces trois enzymes à répartition très générale dans l'organisme, les protidolytiques, les glycidolytiques et les lipidolytiques. Mais, nous l'avons vu, ce ne sont pas là les seuls agents de ce traitement métabolique au sein de l'endoplasme ou, plus exactement, après le passage à travers les pores de la membrane, véritable « crible à molécules », selon l'expression de Traube, les aliments destinés à l'activité biogénétique basale subissent une manière d'élu-tion, qui conditionne l'état du suspensoïde biphasé, en dénouant de très complexes combinaisons, sous l'influence lytique de moyens physiques et chimiques, dont les uns agissent directement sur les apports nutritifs endocytiques, et les autres indirectement, par mode de résonance vibratoire. Et il est très remarquable que les températures qui poussent aux seuils

de sensibilité réactionnelle critique ces corps destinés aux processus intimes de la biogénèse, calories dont la fonction est, en dernière analyse, d'amener, dans la fréquence cinétique des atômes la production d'un rythme, diversifié à la manière d'une phrase symphonique, permettant le jeu synchrone des échanges élémentaires. Rien n'est plus apte à remplacer un mouvement qu'un autre mouvement plus rapide ; la fréquence de la vibration lumineuse, humainement visible ou non, étant supérieure à celle de la vibration calorique, le mécanisme intime d'ordre atomique de l'effet catalyseur énergétique nous apparaît comme une réponse plus ou moins immédiate, et en relation évidente avec la puissance spécifique du résonateur, à la pression de vibration qui déclenche le phénomène. Cette réponse est une manière de fluorescence cellulaire, une émission en retour d'ondes courtes, la différence ayant été absorbée par l'élaboration endoplasmique dont nous venons de parler, et se traduisant souvent à l'œil par un certain degré de pigmentogénèse. L'actinosensibilisateur possède une électivité topique et en relation, d'autre part, avec la qualité, les quanta de vibration. Il abaisse le seuil de réactivité, et les phénomènes thérapeutiques ou pathologiques qui en révèlent l'action sont souvent d'une rapidité déconcertante. A ce genre de catalyse fréquentielle, et dans l'ordre de cette homologation fonctionnelle entre l'influx interatomique proprement « chimique » et le même phénomène d'origine purement « physique » il convient de rattacher à titre exemplaire les oxydations des substances ternaires dans la peau, ayant un effet pigmentogène.

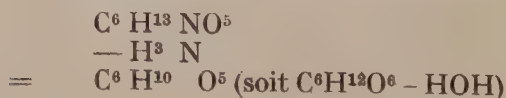
LES FAITS HISTOCHIMIQUES DE L'OXYDATION

Il est bon d'évoquer « ab initio » cette notion que le métalloïde gazeux activement biogène dont nous allons ici entrevoir les manifestations intimes dispose de moyens fort variés pour exercer son influx sur les substances réceptrices à des degrés divers. Les oxydases, catalases, peroxydases, réductases, oxhydri-lases, l'oxydation « par inductance », les corps autoxy-dables, les résonateurs de radiations, l'action catalysa-trice de la radiation et son intervention catalysée, sont parmi ces procédés naturels ceux qui semblent les mieux connus. En aérobiose, comme en anaéro-biose, l'oxygène poursuit son œuvre tour à tour vivi-fiante et protectrice, reconstituant des molécules d'eau avec les cations acidogènes sans emploi immédiat, ramenant ainsi à la neutralité le milieu tissulaire dont la réaction s'éloigne peu d'un $\text{pH} = 7,2$. Accepteur plus puissant d'hydrogène, dans les conditions nor-males, il est aidé dans cette fonction, mais à titre tran-sitoire, par le soufre, l'azote, donnant selon les besoins strictement locaux traduits par des modalités affini-



taires spéciales, tandis que CO passe à l'état de CO^2 , des anions OH, ap-paraissant sur divers points, revê-tant ici la qualité d'oxhydrile phéno-lique et là celle d'oxhydrile alcoolique, dont la modalité différentielle est affaire de position structurale. Nous en aurons un aperçu dans l'étude rapide de ce que l'on peut appeler la « phénolisation » des glucides. On voit un groupement CHOH formal-

déhydrique à l'état isolé devenir alcoolique secondaire dans la molécule d'un hexose ou d'une hexite, puis passer en forme de phénol dans un corps comme le phényl-pyrrol ou indol, si commun dans la nature. Nous verrons aussi à ce point de vue combien il est curieux qu'un amino-phénol comme l'adrénaline jouisse d'une activité hautement tonique, tandis que la cocaïne a son action anesthésiante renforcée par l'acide pyrogallique. Mais il est déjà perceptible que cette variante est imputable à la fixation d'un radical phényle sur le dernier CH^2 libre à droite sur le plan du schéma ; le carbonate d'éthyle, en apportant un radical éthyle, agit de même. L'allure phénolique de certains amino-acides tels que le tryptophane, qui comporte un noyau phényle-pyrrol, la tyrosine, la phényl-alanine, est sensiblement différenciée par la valeur réactionnelle de l'élément protidique plus ou moins labile dont sa molécule est pourvue. Le formaldéhyde est pour Falk, rappelons-le, l'activateur enzymatique de l'amylase, de certaines oxydases, peroxydases, réductases, etc., considérées en étroite dépendance avec le milieu ordinaire de leur intervention. La peroxydase du Raifort, si énergique, est un glucoside azoté que l'on peut, dans une certaine mesure, rapprocher de la Chitine de l'élytre des Coléoptères et de l'hémélytre des Hémiptères, de celle de *Peltigera canina* (Lichen), qui se dédouble en glucose et en chitosamine par hydrolyse à chaud (HCl) ; on peut constater, dans la formule de cette chitosamine



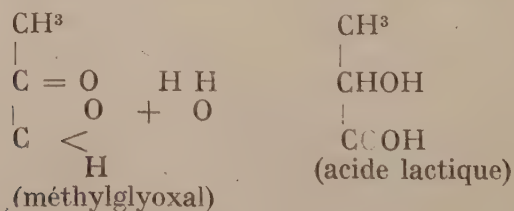
une curieuse substitution de NH^3 à HOH . Ceci nous fait penser à la glucosamine des mucoïdes et des mucines ; c'est un aldéhyde a-aminé dérivé du mannose. Ici le remplacement de OH par NH^2 est le pivot de l'amination du glucide (de l'albumen corné du Phytéléphas et des mucus). La peroxydase du Raifort est un hétéroside où une molécule de pentose est unie à une molécule d'hexose (peut-être d'hexite) et à une molécule d'un corps azoté (est-ce une guanine ?) ; du fer à l'état de fine division, salifié par l'acide carbonique peut-être, s'y trouve en union avec P/Ca et Mg . Cette note a son importance, car elle nous fait voir : 1° qu'une peroxydase peut fort bien n'être pas autre chose qu'un corps très oxydable, et 2° que les nucléotides cellulaires possèdent ce qu'il faut pour fonctionner comme peroxydases. Lillie a spécialement étudié ces oxydations au contact du noyau. On tend à admettre (Fauré-Frémiet, 1925) que la substance nucléaire « est ou contient un ferment, par ailleurs spécifique, et que la limite de la réaction coïncide avec l'épuisement des substances cytoplasmiques transformables ». Cet emprunt à un texte se référant à des observations faites sur l'œuf en voie de segmentation est applicable à de nombreux noyaux des cellules épidermiques, en particulier à ceux de la couche germinative en état de fréquente cinèse mitotique. Il semble donc que la valeur peroxydasique du glucoside (hétéroside) commun des noyaux cellulaires soit fonction de l'extrême oxydabilité des sucres unis à un noyau azoté, sous l'influence catalysante du complexe P/Ca (avec l'équilibration ordinaire par Mg) le plus souvent soutenue par le fer à l'état de fine division.

Et ce métal qui est introduit là par une porphyrine, comme peut l'être le cation Zn, est capable, à l'état de traces, de provoquer la formation de formaldéhyde dans une solution de bicarbonate de Ca par exemple, d'où possibilité de glucidogénèse locale et aussi du complexe formaldéhyde-glucidique que nous nommons glycogène. Ce dernier active puissamment l'oxydation de cet « alcool » amino-phénol élaboré par la surrénale et dont l'influence sur la peau est si considérable. Le mécanisme de l'hyperglucidie cutanée, où le couple P/Ca a sa grande part, peut être, et devient en effet l'origine d'une pigmentogénèse. La phénolisation d'une hexose cyclique — ou d'une hexite, puisque nous savons que l'inositol commun dans notre organisme est aisément phénolisable —, serait le fait de la décharge d'une certaine quantité d'oxhydriles, ce qui paraît paradoxal. Mais cette perte d'anions OH est l'œuvre authentique du couple P/Ca agissant par phosphorylations successives avec le concours du cation Zn. Le même couple P/Ca intervenu en union avec le fer divisé, provoque, au contraire, les oxydations qui font passer les phénols à l'état de quinones (phénolases). Ce qui est tout à fait intéressant, c'est la possibilité même de passer des quinones qui sont des peroxydes d'une forme spéciale par la perquinone ($C^6O^2O^2O^2$), hydrogénée, à l'inositol commun, inactif. On entrevoit ici le rôle considérable des phénolases, dont beaucoup d'auteurs s'accordent à faire de simples sels de calcium. Ces « diastases », créatrices de quinones dont nous verrons l'importance biotique, sont très abondantes dans la peau, et surtout dans celle des organes génitaux (E. Wloppstock

et A. Buschke, 1924). L'échange du cation Ca entre la phase liquidienne et la phase solidienne du milieu endoplasmique est basé sur le mécanisme de la solubilité variable du métal alcalino-terreux selon la concentration en ions-H⁺ libres du suspensoïde. Dans le cas de l'accroissement, CO² prend la forme acide carbonique, pour une certaine tension du dioxyde de carbone, particulièrement solvante pour le calcium transformé en bicarbonate, capable de donner, nous l'avons vu, sous l'influence de sels de fer en traces, du formaldéhyde. Et, au moment opposé, quand prédomine l'anion OH, le départ de CO² se produit et l'alcalinisation réalise un milieu de pH supérieur à 7,4 où les protides, particulièrement « imprégnables » par le cation Ca, tendent vers un minimum de solubilité : le collagène, les fibrinogénates et cette substance obtenue par activité tryptasique sur la kératine, et qui apparaît comme une sorte de « précaséine », sort à l'état « dégonflé », le calcium relativement insolubilisé séjournant dans la phase liquidienne. Il se passe là un peu ce que l'on constate en tannerie lors du trempage prolongé d'une peau dans l'eau de chaux. Il semble bien qu'il y ait, dans la genèse pathologique de l'amyloïde, une intervention analogue de la concentration en ions-H⁺ libres sur les protides cytoplasmiques et nucléaires et sur le cation Ca''. On conçoit aisément l'importance de tels processus tissulaires dans la constitution des phénolases, d'après ce que nous en avons dit, et dans celle du biphosphate de calcium dont la production est d'importance pour le processus de la phosphorylation. Le cholestérol, d'autre part, en s'imbibant d'eau, fixe en surface une certaine quantité du

cation Ca^{++} . C'est en résumé toute l'économie du complexe phosphore-protéine-calcium qui est en jeu. Au moment où s'évanouit le « lactacidogène » par un mécanisme que nous avons étudié, l'acide lactique solubilise le calcium en se décomposant sous l'influence d'un lactacidase, sur la nature de laquelle on n'est pas fixé, mais qui est sans doute une oxydase. Sous l'influence de cet enzyme, deux effets sont possibles et d'ordre simple, car rien n'apparaît plus douteux que les complexes réactions capables de fournir des produits toxiques : ou elles sont l'indice d'une vie cellulaire en anaérobiose forcée, et il s'agit alors de fermentations pathologiques, ou bien ce ne sont que des épiphénomènes qui appartiennent à une physiologie de surcroît, celle d'organismes parasites, végétaux ou animaux, dont le métabolisme s'ajoute à celui des éléments histologiques considérés en première analyse. Les plantes supérieures (Phanérogames) agissent sur le méthylglyoxal et donnent de l'acide lactique (C. Neuberg et Guenther, 1926)

De telles expériences, basées sur l'extraction d'un ferment qui opère en milieu toluéné sur la substance qui lui est présentée, justifient la notion d'une possibilité — et la nature en connaît quelques-unes — mais ne vont pas au-delà : certains glyoxals sont transformés en acide lactique, selon la réaction type



par une hydrolase extraite d'organes de Légumineuses. Mais il est bon de remarquer que le Haricot, le Lupin et les Papilionacées qui peuvent, dans ces conditions produire de l'acide lactique, sont aussi des plantes dont le métabolisme azoto-ammoniacal est riche, et l'acide lactique ne demeure pas chez elles à l'état libre — ce qui serait pernicieux pour le métabolisme calcique — mais passe à la forme lactate d'ammonium. Par leurs nodosités radicales, ces végétaux peuvent faire face à une telle dépense d'azote; et la partie non utilisée de ce métalloïde gazeux peut repasser à l'état d'urée ou à celui d'hétéroside cyané. Les Légumineuses dont il est ici question contiennent de l'uréase qui fournit, par l'urée, la quantité d'ammoniaque nécessaire (Haricot, Lupin blanc), comme l'a montré R. Fosse (*L'Urée*, 1928). D'autre part, certains auteurs ont apporté la preuve que les bactéries lactiques étudiées (*Str. lactis*, *Bact. caséi*) ne forment pas d'acide lactique avec le méthylglyoxal, et ils ont également constaté que la dioxycétone ne fournit pas davantage cet acide (M. Arthuri, I. Virtanen et H. Karström, 1926). C'est devenu un adage d'affirmer que le muscle consomme du sucre et rend de l'acide lactique; on trouve, en effet, plus d'acide dans les veines que dans les artères; mais il n'y a cependant pas de parallélisme entre le taux du sucre sanguin et celui de l'acide lactique, et leurs variations (J. A. Collazzo et E. Morelli, 1926). Il est une confusion qu'il faut éviter: l'acide sarcolactique droit du muscle ne saurait avoir une origine semblable à celle de l'acide racémique de fermentation. Le tissu normal ne transforme pas le sucre en acide lactique; en anaérobiose

forcée, il en donne peu (Warburg). Le tissu néoplasique n'en produit pas davantage, du moins chez l'homme (R. Bauer et W. Nyiri, 1925) ; car chez la souris cancérisée, l'administration du mélange oxygène gaz carbonique, à très forte prédominance du dernier, par les voies respiratoires, donne une production sensible, au niveau du tissu tumoral, d'acide lactique. Mais, on le voit, le fait a lieu en régime asphyxique. Il est incontestable que dans un tel tissu l'économie des oxydo-réductions est troublée : et les relations synthétiques du nucléo-cytoplasme se trouvent viciées. On connaît l'expérience de Funck relative à la carence forcée de vitamine A (P/Ca), substance oxydo-labile à propriétés nettement réductrices (liqueur de Fehling, nitrate d'argent ammoniacal, acide phosphotungstique ; caractères d'aldose), entraînant un arrêt du processus carcinogène (disparition de l'acide lactique, etc.) Haendel a constaté une diminution de 10 pour 100 du coefficient O/CO^2 en évolution cancéreuse. Il est intéressant d'observer, en passant, si une telle plus-value de la production carbonique expiratoire a quelque rapport avec l'insuffisance glycolytique tissulaire, le sang pulmonaire faisant alors les frais de la lyse à un degré supranormal. On observe, en effet, à l'état normal, une ascension à peu près immédiate du taux expiratoire de CO^2 après injection vasculaire de 20 grammes de glucose. Dans l'organisme dysglycolytique, on constate souvent la diminution de cette exhalation et l'accroissement consécutif (Achard, 1926). Or dans la carcinogénèse, on a relevé une quantité excessive de glycogène, de glucose, de lipides (le fait est contredit pour ces derniers) ; et l'on a même obtenu

nu quelque succès par l'utilisation concurrentielle de Levûres sélectionnées. Guelpa, le grand spécialiste du jeûne, a corroboré cette observation par cette autre : l'abstention prolongée de sucre, dans ce cas, provoque un retard dans l'évolution des métastases néoplasiques. Au point de vue tissulaire vrai, cellulaire strict, l'incontestable augmentation du taux cancéreux du phosphore nucléoprotidique a fait incriminer la carence magnésienne dans le rapport Ca/Mg (Dubar, de Dijon), où le cation bivalent alcalino-terreux exerce une influence modératrice sur le rythme des phosphorylations, faisant échec au cation monovalent hydroxydogène K et au cation puissamment réducteur Zn^{++} . Nous sommes ici en contact immédiat avec les notions exposées, relatives au métabolisme glucido-lipidogénétique. Le cas du muscle est spécial ; car le muscle humain, en contraction, utilise une demi-molécule de glucose à la production de CO_2 et de HOH , nécessaires à son travail et restitue l'acide sarcolactique droit ; la production de créatine (méthylglyco-cyamine) et de créatinine (méthylglyco-cyamidine) traduit le métabolisme azoté synchrone des condensations de restes uréiques par déshydratation. On voit que le processus tissulaire d'oxydation du glucose atteint en même temps l'urée. Mais ce processus musculaire est essentiellement une consommation à rendement énergétique « équivalent ». Il n'en est plus de même pour le tégument ; si, dans l'opération productrice de contraction musculaire, le rendement est purement énergétique, nous avons à considérer, dans la peau, surtout et presque exclusivement l'édification plastique ; la production d'eau et de gaz car-

bonique destinés à provoquer le gonflement fibrillaire, sous la commande du système nerveux qui, au niveau de la sole protoplasmique, très capillo-vascularisée, de la plaque motrice (Noel), déclenche, avec une rapidité variable, dans les cellules périthéliales des capillaires sanguins, les mouvements électroniques réalisant la filtration vasculaire de l'ion $K+$ ou de l'ion $Ca++$. Le premier étant « dilatateur » membranaire et le second « constricteur », celui-ci déshydrate tandis que l'autre provoque l'afflux d'eau ; et ce dernier fait se constate même pour des corps non miscibles à l'eau, comme l'huile de paraffine, par exemple, qui, sous l'influence du potassium-métal, est rapidement émulsionnée et s'enrichissant en cations H de l'eau décomposée, donne un fluide de plus en plus dense ; dans le cas d'un liniment oléo-calcaire, on apporte au contraire au tissu enflammé un agent de déshydratation dont l'action est rendue moins brutale par la présence de l'oléine. La constatation a été souvent faite de l'activité différente des cations K' et Ca'' sur la stabilité des émulsions d'huile et d'eau. Bottazzi et d'autres auteurs (Busquet) ont constaté sur le cœur une action voisine de K et du nerf vague. Zondek, Yasutaka ont observé au cours de la faradisation du sympathique l'apparition de sels de calcium libres dans le cœur. Et l'action sur les capillaires est, nous l'avons vu en parlant de ces vaisseaux selon les vues récentes, réglée par les alternances des jeux de ces deux cations.

Nous avons vu que, dans la phosphorylation de l'hexite — qui existe dans le guanoside du polynucléotide cutané dont nous avons fait l'étude schématique,

ou qui provient d'une transformation du d-Ribose — une moitié de l'inositol seulement peut passer à l'état d'éther phosphoglycérique, tandis que l'autre moitié de l'hexose-phosphate, très transitoire, peut, sous la forme de « lactacidogène », donner divers produits que l'on retrouve dans la fermentation des sucres. Dans la fermentation cellulaire, où l'oxygène est emprunté par mode anaérobie et non plus procuré par le jeu normal des peroxydes, ces substances peuvent se retrouver. Mais les conditions normales sont autres. L'éther hexose-diphosphorique peut dédoubler le glucose en alcool et gaz carbonique, processus enzymatique de Levûre ; ordinairement les hexoses et les pentoses donnent du formaldéhyde, et c'est par oxydation de celui-ci que le dédoublement indiqué ci-dessus (G. Viale et T. Combes, 1927) peut s'opérer. Dans le cas d'un méthylpentose, on obtient de l'acétaldéhyde (G. Klein). Ce qui enchaîne ces données à celles qui précèdent c'est le cation Ca^{++} , dont déjà nous avons entrevu quelques modalités fonctionnelles, et cette action « mycomimétique » du lactacidogène a son explication toute naturelle dans le fait que la Levûre fait aussi un lactacidogène sous la forme d'un éther hexose-diphosphorique et sous l'influence d'une « hexose-diphosphatase ». C'est en s'emparant des anions OH et du dioxyde de carbone que le cation Ca^{++} forme le bicarbonate nécessaire à l'opération de cette « diastase », et c'est cette même origine de la phosphorylation qui entraîne la lyse de l'hexose. Il y a rigoureuse concomitance des deux faits, et le moteur principal en est le couple P/Ca. Il est même certain que les lipides, qui interviennent dans le lait pour assurer

la répartition homogène du calcium, jouent ici le même rôle. Le degré d'émulsion de ces corps gras serait ainsi facteur de la division du calcium, et l'hématoporphyrine qui sensibilise les lécithines à l'action des ultra-violets (R. Fabre) agit donc, tout en apportant l'élément fer, en accroissant le degré de division du calcium. On a reconnu (M^{me} A. Roche et J. Roche, 1927) cette importance du cation Ca^{++} , tant dans le jeu de la phosphatase que dans celui de l'« enzyme glycolytique » du sang ; d'après ces auteurs, il existe un seuil de lyse très comparable au seuil d'activation de la thrombase par le même coferment, tandis que la phosphatase n'en présente pas. D'après ce qui précède, si nous considérons l'hémolyse, dans laquelle intervient l'élément lipidique « photosensibilisé » par l'hématoporphyrine (R. Fabre et H. Simonnet), comme une peptisation du complexe protido-lipidique globulaire, en l'opposant ainsi, dans le style de la colloïdologie, à la coagulation du sol plasmatique, la période de latence du phénomène serait précisément le temps nécessité par le passage des lécithines, très émulsibles, à un degré d'émulsion supérieur, qui répartirait le calcium en un plus grand degré de division, dont la raison serait l'appétit commun pour OH, à la faveur de la tension de CO_2 . En dernière analyse, tout se ramène à une oxydation du carbone, et on a ainsi l'explication du synchronisme, observé par ailleurs, de l'hexose-phosphorylation et de la lyse du sucre ; puisque le noyau $\text{C}(\text{HOH})$ ne peut être lysé, comme il apparaît évident, que par ces deux moyens, dont le premier nous oriente vers un métabolisme intermédiaire où les phénols auront leur place, et avec eux

ces puissants peroxydes que sont les quinones, et l'autre vers le catabolisme qui fournit le dioxyde de carbone aux voies d'élimination, et l'eau, *pro parte* du moins, à l'hydratation tissulaire.

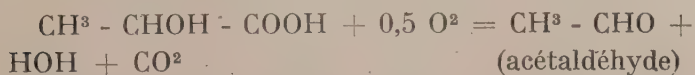
C'est, en quelque manière, l'antinomie fonctionnelle de l'oxygène et du gaz carbonique qui règle ces lyses dont nous venons de parler. Quand tout le carbone oxydable au maximum est passé à la forme de dioxyde, sa tension est accrue et le calcium carbonaté presque insoluble devient bicarbonate soluble ; il devient ensuite, tandis que l'oxygène accroît sa tension, biphosphate, et prend une part importante à la transformation du sucre en hexose-phosphate ; c'est alors que se produit le glycéro-phosphate d'où proviennent le phosphate et l'un des deux acides-alcools



l'acide glycérique, qui ne demeure pas sous cette forme, ou



l'acide lactique, dans le cas d'un déficit d'oxygène. Cette insuffisance des oxydations a produit une réduction qui nous oriente vers les corps anormaux ; si l'insuffisance se prolonge, nous obtenons l'acétaldéhyde, qui semble représenter le produit d'une réaction de défense de l'organisme contre l'acide lactique.



On a pu provoquer la formation de cet aldéhyde en partant du glucose, oxydé en solution de soude à 10 pour 100, par le permanganate de potassium et par chauffage au B.M. à l'ébullition pendant une heure.

Il se forme vraisemblablement alors de l'acide gluconique et de l'acide lactique. On a donné à respirer à des souris cancérisées, et dont les tissus produisaient de l'acide lactique, une quantité abondante d'oxygène et la lactacidémie a disparu. L'effet opposé est obtenu en faisant prédominer CO_2 dans les inspirations. Nous venons de voir combien cet acide-alcool est organiquement labile, puisqu'un atome d'oxygène suffit à la destruction de sa molécule. L'administration concomitante de sels de fer, en injection, à des souris cancérisées, présentant de la lactacidose de leur tégument, et d'oxygène par les voies respiratoires provoque une réduction notoire du taux de l'acide lactique des tissus (B. Fischer-Wasels, 1928). Ainsi, au moment où s'accroît la tension de CO_2 dans les cellules, du fait de la glycolyse, le calcium se dissout plus abondamment. Si l'oxygène afflue alors dans les conditions normales, il y a décarboxylation du milieu, et Ca non utilisé sous forme de phosphate, dans le cas où les rythmes d'apport de l'oxygène et de départ du dioxyde de carbone ne sont pas concordants, est absorbé par les protéo-lipides. Le taux d'oxydation du complexe cholestérol-lécithine étant fonction de la relation quantitative de ses constituants (index lipocytyque), la faculté d'imbibition tissulaire par l'eau devient une conséquence du jeu des oxydations dans le métabolisme glucido-lipidique. Au $\text{pH} = 7.2$, celui des tissus cutanés, le cation Ca^{++} est, dans les conditions normales de concentration en chlorure de sodium, adsorbé par les globulines à plus haute teneur que dans la phase liquidienne du milieu ; le maximum d'adsorption est réalisé — dans

les conditions normales d'équilibre tissulaire, c'est-à-dire si un acide n'intervient pas — à $\text{pH} = 7,4$. Et le pH optimum de la disparition de l'oxygène est égal à 7,45 ; cette utilisation maxima fléchit et disparaît en orientation vers les deux extrêmes $\text{pH} = 4,5$ et $\text{pH} = 10$. Nous avons déjà envisagé la notion d'un rapport Ca/Mg , ce dernier cation déplace le premier : ceci nous explique pourquoi nous le trouvons prédominant dans le tissu langerhansien du pancréas et dans la palissade chloroplastophore de la feuille. Il n'est pas improbable qu'il ait sa place dans l'hormone glycorégulatrice et dans l'enzyme glycolitique, au titre de modérateur de l'activité du cation Ca . Il figure, nous l'avons vu, dans la peroxydase du Rairfort à côté des « sels » de fer. Il semble que Mg ait une puissance supérieure d'adsorption de HOH : son maximum est incontestablement supérieur — au moins trois fois plus. Les sulfates (à 7 HOH) de magnésium, de Zinc et de fer au minimum, sont isomorphes : c'est dire la relation de ces corps au même faisceau de vibrations constitutif de leur agencement réticulaire. La note est intéressante au point de vue du métabolisme tissulaire où un équilibre peut exister, sur le type colloïdal, entre le soufre, l'oxygène et l'un des cations énumérés : l'aptitude à former des hydrates à forte teneur en eau les met en concurrence facile avec Ca . Mais ce qu'il faut considérer comme plus important, c'est l'isomorphisme des carbonates de magnésium et de calcium, ce qui permet la coexistence des 2 cations sur un même terrain de biogénèse, vis-à-vis de CO_2 , à l'égard duquel les tensions critiques sont différentes : en milieu sodé, le gaz carbo-

nique précipitera le magnésium du sulfate ; la tension du dioxyde augmentant, il se forme, avec CO^3Ca , un bicarbonate soluble $(\text{CO}^3\text{H}^2)_2\text{Ca}$. Le métabolisme glucidique est en étroite dépendance avec ces faits : le système élémentaire CH/OH , fondement de toute la cinématique réactionnelle des sucres, est l'objet ordinaire de cette activité. Selon que prévalent dans le milieu les cations H ou les anions OH, le carbone sera hydrogéné ou oxydé : pour des écarts de pH rejoignant les conditions d'hydrolyse acide ou alcaline, il y a glycolyse ; mais dans un cas les éléments du couple P/Ca sont isolés, dans l'autre leurs activités convergent. L'opération hormonale de l'insuline tendant, pour l'excès, à la convulsion hypersympathicotonique, rend compte du catabolisme anarchique, du fait de l'intervention de Mg, de l'ion- $\text{Ca}++$; le phosphate de sodium bibasique a une action tétanisante qui ressortit au même ordre de phénomènes. On peut considérer qu'il existe un équilibre selon la relation.

$$\frac{\text{Ca}}{\text{Mg}} = \frac{\text{K}}{\text{Na}}$$

Une observation semble témoigner de la relation entre la souche formaldéhydique des sucres et le cation Ca^{++} : CHOH provoque le ralentissement du cœur et détermine l'augmentation des amplitudes (réaction bulbo-vagale). Il s'agit ici de la mise en jeu du rapport K/Ca . L'ion Ca^{++} semble favoriser la phagocytose ; sur le leucocyte, il conserve son activité de co-ferment pour les tryptase, lipase, amylase. Il provoque l'hypertrophie du noyau ; et l'étude de la synthèse nucléinique nous en a fait entrevoir la rai-

son. Ca accélère les mouvements amiboïdes des leucocytes (tension superficielle). Précipité de la fibre cardiaque, il laisse le champ libre à l'activité paralysante de doses de cation Mg, inoffensives en conditions normales. Le calcium ionique protège les hématies contre l'hémolyse par les narcotiques tels que l'alcool amylique ou l'uréthane ; les isopentanol, contenus dans la molécule de cet alcool, comportent un certain nombre de C hydrogénés, très aptes à reconstituer des fonctions alcool ; le second de ces corps agit comme hypnotique. Il existe une combinaison des deux, une amyluréthane, qui a une certaine activité hypnogène. Il y a dans les deux cas, selon les schémas, rivalité affinitaire avec le Calcium vis-à-vis des anions OH. La phénolase de la Luzerne est un mélange de sels de calcium d'acides-alcools ; elle donne avec les phénols des quinones-péroxydes. Les quinones s'obtiennent, au laboratoire, par oxydation des diphénoles ; on a rapproché les phénolases de l'oxydase-type tant étudiée, la laccase. L'opération consiste en une oxydation qui accroche à un atome du métal-loïde gazeux les deux atomes d'hydrogène des deux anions OH du diphénoles pour donner le peroxyde-type du schéma de Graebe. Nous aurons à revenir sur cette question, si importante au regard de la dermatopathologie, des rapports des phénols et du calcium ; néanmoins, nous pouvons maintenant insinuer que l'emploi de certaines oxynaphtoquinones dans le psoriasis, où certains signes, très observables dans les cas-types — celui par exemple que nous montra le docteur L. Huet, dans le service du professeur Janselme — suggèrent l'hypothèse d'un certain déficit en calcium

ionique (un des grands régulateurs de l'« hydrodermie ») aurait pour base une certaine valeur de remplacement du cation Ca^{++} par des corps susceptibles d'intervenir comme immobilisateurs temporaires des anions OH. L'anomalie du métabolisme calcique est signalée déjà par l'hypercalcémie et aussi par une élimination urinaire plus élevée. Le retour d'une quinone à l'état d'hydroquinone devient inhibiteur des oxydations : cette activité atteint son maximum aux « basses » températures, celle de l'organisme humain, par exemple. Ceci nous permet de comprendre l'action de la chrysarobine dans la même dermatose ; il y a lieu cependant, pour ce dernier corps, d'invoquer l'action propre de l'érythème qu'il détermine, et à la faveur duquel le cation Ca^{++} peut de nouveau parvenir à l'épiderme ; ce point de vue peut s'appuyer sur le fait, que dans l'érythème d'irradiation, le calcium ionique afflue à l'épiderme, et — voilà qui témoigne d'une influence capillo-vasculaire — le froid produit un phénomène de même ordre. Le parallélisme des actions de Ca^{++} et de certaines oxyquinones à fonctions phénolique et quinonique — qui ont besoin d'hydrogène (H^{+}) pour repasser à l'état de phénol — paraît *a priori* paradoxal. L'apparente contradiction peut s'expliquer : le calcium prend OH au milieu hydrique, et sous la forme salifiée (acides citrique, malique...) des phénolases, prend aux phénols (H^{+}) pour en faire des quinones, peroxydes nécessaires ; la présence des phénolases dans la peau, et en particulier dans celle des organes génitaux, montre leur importance pour la biogénèse tégumentaire. A défaut de phénolase, l'agent réducteur permet, en s'emparant

de l'oxygène, la libération de $(H+)$ de ces mêmes phénols par le cation $Zn++$, par exemple. On voit qu'il faut admettre, dans la « diastase » dont il vient d'être question, la présence de $Ca++$, sous la forme au moins temporaire de (CaO) . L'exemple phénols-quinones, qui vient d'être ici présenté, permet d'entrevoir l'activité conjointe des deux cations bipoitifs Ca'' et Zn'' dans l'attaque de la molécule glucidique fondamentale $C/H/OH$: tandis que $-O-O-$ agit sur C pour en faire un dioxyde, Ca'' s'empare de OH , et tout ceci à la faveur du déplacement de H par Zn'' . Le point de vue peut trouver sa place dans l'explication de la valeur thérapeutique empiriquement déterminée d'un produit voisin de l'oxynaphtoquinone, découvert aussi dans *Juglans regia*, et appliquée à la dysglycolyse du diabète pancréatique. N'a-t-on pas constaté, d'ailleurs, dans le psoriasis un abaissement du taux sanguin du sucre et de la cholestérine libre ? Ces faits sont en corrélation avec l'hypercalcémie. Le phénomène prédominant reste le métabolisme calcique déficitaire. L'affection ne porte pas exclusivement sur la kératine, qui assurément souffre au maximum de cette dystrophie, mais aussi sur les matières grasses devenues incapables de fixer de l'eau dans les conditions ordinaires ; dans les cas de psoriasis suintant, le fait de la non-fixation de l'eau par le complexe cholestérol-lécithine est patent. Pour de semblables manifestations dans l'eczéma, le traitement par les sels de calcium donne parfois de bons résultats, et on a pensé (G. Sannicandro, 1928) que ceux-ci sont imputables au rétablissement de l'équilibre Ca/Na . Cet auteur fait largement la part de ce mécanisme dans l'hydro-

dermie, et néglige le pouvoir d'imbibition lipidique à la faveur du calcium. Certes, il faut bien se garder de méconnaître le rôle propre du cation positif univalent Na ; et les expériences de A. Zimmern (1927) ont montré que la faculté propre d'hydrophilie du Sodium en fait un agent primordial de l'imbibition tissulaire ; ce n'est pas ici, fait-il remarquer, simple affaire de transport des molécules d'eau par un courant quelconque, naturel ou artificiel ; il faut pour compléter cette donnée faire intervenir à côté du cation Na^+ l'anion Cl^- , dont le pouvoir siccatif est très net dans son association avec le cation Ca et le pouvoir hygroscopique non moins évident avec le cation Na ; il y aurait beaucoup à dire sur cette action bipolaire qui est due simplement à ce que l'anion Cl fixe H^+ sur l'anion OH uni au cation Na^+ pour l'effet hygroscopique et fixe le même cation dans des conditions semblables, sur l'anion oxhydrilique uni à Ca^{++} pour l'effet de dessiccation. L'existence d'un complexe Cl.HO.Na explique d'ailleurs fort bien l'existence d'un acide chlorhydrique virtuel au niveau de la paroi gastrique sécrétante, comme le montrent bien les études de Mestrezat. Si un sucre intervient ici, dans la combinaison enzymatique représentée par la pepsine (Inositol), le jeu de lyse qui nous est devenu familier aux dépens de C/H/OH (du polyalcool cyclique), nous explique en même temps la formation de ce préchloracide et celle du bicarbonate CO_3NaH . C'est aussi un point de vue de cet ordre qui fait, dans la pensée de G. Sannicandro, intervenir la libération lytique de constituants protidiques à grande affinité pour l'eau. L'action productrice de vésicules par cer-

tains corps, l'acide cantharidique, l'hypérite, l'ammoniaque, justifie le point de vue. Mais il y a, dans le psoriasis, un élément capillo vasculaire, envisagé aussi par notre auteur. D'après la notion que nous avons acquise de cette mécanique angéiotonique, le déficit du cation $\text{Ca}++$ fait la place au cation $\text{K}+$, dont le pouvoir vagotonique est dilatateur, par hydratation des éléments histologiques du périthélium capillaire. Ceci nous explique aussi la sérosité du signe d'Auspitz. Le choc hémoclasique (coagulation, sous l'influence du changement d'état du Calcium, d'un sol hypervisqueux, entraînant la peptisation des éléments lipopeptidiques hématiaux), que l'on a invoqué dans certaines dermatoses pour expliquer l'action du Calcium, n'y a certainement pas sa place, en dépit de l'abaissement de l'indice réfractométrique sanguin et de l'hypercoagulabilité. Cette question des attributs physiologiques de l'ion $\text{Ca}++$, nous permet de toucher, par mode d'incidence seulement, à cet ordre d'idées où le rôle du même cation dans les processus oxydo-réducteurs semble plus obscur, la cancérose. Nous avons rappelé l'action karyohypertrophiante du Calcium ; on a montré aussi la nécessité de la présence de ce métal dans l'eau pour que la thyroxine (tryptophane triodé) puisse exercer son action stimulante sur la croissance des Têtards de *Rana temporaria* (P. Roth, 1927). Et nous pouvons noter en passant la valeur chiffrée du rapport organique normal du Potassium au Calcium :

K	1.044,26 mgr
Ca	62,21

par Kog. de poids frais ; le rapport est beaucoup plus élevé dans le pancréas que dans les surrénales. Le taux du magnésium est également plus fort dans le premier de ces organes (93,76 pour 61,02) ; ces chiffres sont donnés par Hans Marx (1926). Nos remarques antérieures nous permettent déjà une conclusion : K et Ca, qui sont immédiatement voisins sur une colonne horizontale du tableau de Mendéléeff, comme d'ailleurs Na et Mg, ne présentent pas un rapport de teneurs conforme à leur relation atomique. Mais nous ne pouvons nous en étonner si nous considérons que, dans leurs élaborations biogénétiques, ces cations ne travaillent pas en valeur absolue : de multiples facteurs viennent interférer sur ces relations premières et, avant tout autre, le degré de répartition des éléments de l'eau qui conditionne, en un point donné du champ réactionnel, le coefficient des oxydo-réductions. L'activité des peroxydases, catalases, oxydases et réductases est en fonction du degré de mobilité, en ce point, des cations H' ; et cette fonction est en connexion évidente avec la viscosité et la concentration. On voit aussitôt surgir une autre relation, avec la vitesse du courant sanguin, subordonnée à la puissance réactive des parois vasculaires (Ca'' et K') à l'énergie du moteur fibrillaire (Ca'' et K'), à la fluidité du sang conditionnée par sa teneur en fibrine (à 5,3 pour cent de tryptophane, aminacide à valeur trophoplastique élevée et qui, sous la forme triiodée intervient à la fois dans la croissance, dans la constitution de la Kératine au taux de 1,2 pour cent et, en union avec les sucres, dans l'élaboration de pigments mélanoidiques), en fibrinogénate de Calcium,

etc. Toutes ces considérations donneront de la clarté à l'exposé qui va suivre. La formule de Rona, si critiquée, a, du moins, le mérite d'exprimer sobrement les coordonnées qui interviennent pour stabiliser, relativement au milieu, le taux de Ca^{++} : le rapport de la teneur en gaz carbonique à celle en ions- H^+ a une importance primordiale pour la régie organique de la glycolyse. En effet, l'acide carbonique, figuré dans l'expression rappelée ici, ne peut se former du dioxyde, en partant du schéma fondamental des glucides $\text{C}/\text{H}/\text{OH}$, qu'en présence d'un accepteur d' H (Soufre) et pour une tension suffisante de $-\text{O}-\text{O}-$; et il faut que le principe glycolytique soit aidé par le cation Mg^{++} , afin de déplacer Ca^{++} de sa combinaison d'adsorption sur protéine (fibrinogénate de calcium, précacéinogène, sérines-phosphates...) avec P. Hormis les éléments gazeux, dont les échanges relèvent des oscillations du pH, les agents de ce traitement des sucres sont apportés par l'hormone pancréatique. L'élaboration de l'insuline est d'ailleurs sollicitée par la sécrétion des trois enzymes ; et l'on peut penser que la spécificité fonctionnelle est la conséquence d'une ségrégation d'éléments chimiques, en un même foyer de biogénèse, opérée par l'action indirecte de la substance alimentaire elle-même, résorbée au niveau de la muqueuse gastrique, à un certain état de désagrégation mécanique et chimique, en relation avec une certaine spécificité d'excitation. Loeper a observé en effet un trajet ascensionnel du premier produit de la digestion dans la gaine du vague. Il est vraisemblable que le jeu sélectif des membranes du pancréas langerhansien se trouve ainsi déterminé par les propriétés de l'aliment

dissocié agissant sur un noyau bulbaire hautement spécialisé. Cette manière d'hormone de première digestion serait excito-sécrétoire des autres sucs. Il est impossible de ne pas voir dans l'effet Jacobsons une preuve au moins relative de la sollicitation par l'aliment lui-même de la production d'insuline, puisque l'injection de cette substance faite à jeun ne détermine pas la modification coutumière des échanges gazeux. Sous quelle forme se présente la modification « labilisante » du glucose, qui amène au seuil d'oxydabilité optima ce glucide, sensibilisé par l'hormone pancréatique ? Nous croyons qu'il s'agit ici d'une cyclisation qui déjà l'oriente vers la phénolisation. La forme cyclohexanolique, en faisant disparaître la forte liaison oxyde d'éthylène, et en facilitant les échanges de valence des carbones, paraît mieux schématiser l'état moléculaire d'un groupement, sur le type six, de fonctions alcool secondaire, dont les oxhydriles sont devenus caduques, et qui rejoint les dérivés benzéniques. Le premier stade transitionnel serait donc marqué par une perte du pouvoir rotatoire, l'équilibre asymétrique des carbones, indice d'une relative stabilité assurée par le « verrou » de la liaison oxydique interne, ayant fait place à une constitution réactive qui affaiblit les liens des oxhydriles. Et ceci nous importe beaucoup du point de vue de la valeur pigmentogène des sucres, des glucides plus précisément. Car, dans l'organisme animal, les matières colorantes sont avant tout des dérivés « aminés » des phénols, où les oxhydriles ont une position capable d'influer sur les longueurs d'onde en provoquant des décalages de l'absorption ; il n'y a pas ici de nitration, mais il y a une oxydation

au voisinage de l'azote, celui-ci ayant (Moureu 1928) une certaine faculté d'inductance à cet égard. Les oxhydriles, en couplage ortho et para, sont manifestement sensibles ; adrénaline et dopa illustrent le premier type et la tyrosine le second. Et ce sont ces OH qui sont atteints par la quinonisation, sous l'action des phénolases, à la faveur du précieux métal qu'est, *in vivo*, le Calcium.

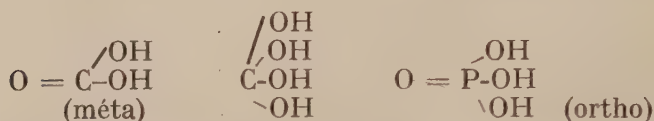
LES VALEURS OXYDO-RÉDUCTRICES

et leur conditionnement ionique

Ainsi que l'ont montré les recherches de P. G. Unna sur les noyaux des cellules de l'épiderme, on peut assister à un véritable métamorphisme globulinique, accusé très nettement par la différence de coloration à la phénosafranine de Holborn. Au fur et à mesure que l'on s'élève dans la série des couches de l'épithélium, des plus jeunes vers la zone en voie de kératinisation, un véritable dynamisme chromogyre nous est révélé. On connaît la différence importante qui existe entre les albumines neutre et basique du nucléole (représentées par la mésoplastine et la plastine) d'une part, et la globuline acide d'autre part. Or dans cette sorte de sénescence fonctionnelle constatée dans la progression vers la périphérie, on voit le noyau prendre le caractère dominant du nucléole, où la répartition de la mésoplastine et de la plastine est différenciée du centre à la périphérie, et, où, nettement, domine la globuline à caractère acide. Et cette acidification correspond à une altération du pouvoir mitotique, et donc est en relation, par une conséquence qui nous est devenue familière, avec une incapacité progressive à faire la synthèse des nucléotides. Des recherches sur l'acide nucléique des Levûres (J. Schumacher) ont montré que cet acide existe ordinairement en combinaison protéidique, tout à fait comparable à celle d'une histone avec le même acide et donnant, par le bleu de méthylène-phosphine, la même teinte jaune que les nucléoprotéines naturelles. Ni le bleu de

méthylène, ni le vert de méthyle, ni la pyronine, colorants ordinaires de l'acide nucléique, ne développent leur effet sur des Levûres privées de leur acide : il suffit de leur restituer un certain taux d'acide nucléique pour que la coloration soit à nouveau possible. Or, cette même réaction colorée est donnée par la globuline, et il serait intéressant de faire de nouvelles études avec la phéno-safranine. Si on se reporte à la définition de Bronsted relative à la caractérisation d'une substance amphotère : « C'est un corps capable d'absorber et de rendre au milieu des ions- H^+ », nous sommes amenés une fois encore à nous demander si le changement de signe n'est pas simplement la conséquence de l'oxydation du phosphore dans le couple (P /Ca) des sérines-phosphates, élément primordial de la constitution des jeunes cellules. Les relations déjà entrevues qui existent entre le Phosphore, le Carbone et l'Azote sont, au plus haut point dignes d'attention de la part du biologiste. La position de N sur le tableau de Mendéléeff, à égale distance de P et de C est déjà signalétique de la parenté chimio-physique de ces éléments. Mais c'est surtout au point de vue du jeu des oxydo-réductions que ces rapports sont intéressants. Nous avons, dans une incidente sur la valeur de N, accepteur d' H , pour l'oxydation, remarqué qu'il n'y a pas, en zoobiogénèse, de nitrification, mais il y a formation constante d'ammoniaque, au moins virtuelle ; c'est-à-dire que tous les éléments étant réunis pour la constitution d'une molécule d'ammoniaque (NH^3OH), il se forme un groupement aminé ou iminé qui tient « en régie » un ou deux H^+ ; et l'hydrogène tend à reformer de l'eau avec l'anion OH. Or, les deux acides

carbonique et phosphorique qui s'unissent au calcium pour constituer un bicarbonate ou un biphosphate sont l'acide métacarbonique (CO^3H^2) et, sous une tension plus forte en dioxyde, l'acide ortho = ($\text{C}(\text{OH})^4$) d'une part et, de l'autre, l'acide orthophosphorique ($\text{O} = \text{P}(\text{OH})^3$).



Dans les conditions ordinaires, et pour un même degré d'oxydation de CO , PO , ce dernier fixe trois oxhydriles et le premier deux. Et ceci permet au couple P/Ca le travail de condensation du glycérol, dont les trois oxhydriles alcooliques sont, en présence du calcium, absorbés par $\text{P} = \text{O}$ se constituant en acide orthophosphorique. Trois molécules de cet acide, correspondant à trois molécules de glycérol, nous avons le cholestérol $\text{C}^{27}\text{H}^{45}.\text{OH}$, dont l'allure terpénique n'est pas plus surprenante que l'allure benzénique de dérivés immédiats de l'inositol ; le glycérol aussi, nous l'avons vu, conduit à de véritables résines. Tel qu'il se présente, cet acide phosphorique a donc une grande importance dans les restes glycéroliques après la lyse des lécithines, sous l'action d'une lécithinase, qui peut très bien n'être que fonctionnellement représentée. Mais où la question prend plus d'intérêt c'est dans la considération de cet effet-tampon produit par le balancement des valences des anions CO^3H^- , qui n'a d'existence réelle que pour une tension donnée du dioxyde CO^2 dans le milieu hydraté suffisamment, et PO^4H^{--} qui donne au matériel nucléaire son acidité

vis-à-vis des ions- H^+ libres. Les protéines peuvent être, nous l'avons vu, considérées comme des électrolytes, de part et d'autre de leur point isoélectrique et cette donnée varie beaucoup d'une albumine à l'autre : la sérum-globuline, par exemple, a un point de neutralité ionique correspondant à $3,9 \times 10^{-6}$ tandis que celui de la sérum-albumine est $2,0 \times 10^{-5}$. On conçoit que, pour un milieu de pH donné, la formation de PO_4H^3 exige un emprunt plus important à l'agent réducteur. Le dioxyde de carbone vient-il à acquérir une haute tension, il se constituera, dans la phase liquidienne, un acide orthocarbonique qui se montrera plus exigeant encore à l'égard de H. Et la conséquence, immédiatement perceptible, en est dans la variation alternante, en synchronisme avec la « valeur respiratoire » du milieu, de l'état du calcium ionique, qui sera tantôt engagé dans une molécule de phosphate dicalcique, tantôt dans une combinaison carbonatée, mono ou dicalcique, de manière transitoire ou relativement fixe. Une autre conséquence est que toute intervention du cation Zn^{++} , agissant sur les atomes d'hydrogène des molécules de phosphate, à la faveur de la phosphatase, en en provoquant la libération, régénère l'anion PO_4H^{--} pour la phosphorylation d'un hexose ou d'un triose. C'est précisément le « décalage » des points isoélectriques qui permettra ce métabolisme globulinique auquel nous avons fait allusion, en un milieu plus riche en « acide nucléique » ; ou plus exactement, pour des albumines capables de fixer plus rapidement les ions- H^+ . Dans un milieu s'enrichissant en CO_2 , le carbonate devient possible et l'anion PO_4H^{--} donne un caractère d'acidité croissante, non

pas au milieu certes, équilibré par la formation de CO^3Ca , mais à l'albumine elle-même qui acquiert un point isoélectrique plus élevé dans le même milieu : ceci se traduit colorimétriquement par une réaction acide à la phéno-safranine. Il semble aussi que plus le milieu s'enrichira en Zinc, plus la glycolyse sera abondante, et plus le gaz carbonique produit tendra vers la formation d'acide orthocarbonique. Ce dernier phénomène limitera nécessairement le jeu de la phosphorylation, en faisant passer les ions-H libres dans la phase liquidienne, pour un milieu de faible concentration en ce cation. Le calcium, en plus grande quantité, sera en solution saturée de CO^2 ionisée ; et de nouveaux apports de phosphore par les protéines, pourront l'utiliser dans les mêmes opérations. Quand, sous l'action du principe glycolytique, où interviennent certainement le soufre et le magnésium, le premier de ces corps au titre d'accepteur d'ions-H + libérés, le second en amorçant la formation du carbonate de calcium, en raison de l'isomorphisme de son sulfate et de son carbonate avec ce dernier sel, et aussi en activant la constitution de molécules d'eau, une partie du glucose est transformée en gaz carbonique et en eau, une autre partie subit la phosphorylation. Elle se retrouve alors, transitoirement, à l'état d'hexose-phosphate, et passe, par scission bipartite de cette molécule, sous la forme d'un composé glycérolique très apte à la synthèse des lipides : c'est le terme ordinaire du traitement du glycogène qui est également reconstitué par des groupes binaires de molécules d'hexose-phosphate deshydratées et condensées en polyamyloses, sous la forme de lévulo-glucosanes,

On entrevoit aussitôt les conséquences d'un traitement défectueux du couple P/Ca ; si, tout d'abord, une perte préalable des deux éléments, telle qu'on l'observe dans le « prédiabète », vient gêner la transformation en carbonate du dioxyde dégagé au cours de l'action lytique du glucose provenant des apports digestifs ou de l'hydratation *in situ* du glycogène, l'accumulation rapide de CO^2 limite promptement cette activité oxydolytique et empêche la phosphorylation. Celle-ci ne peut se produire, en effet, si la phosphatase manque du bicarbonate de calcium préalablement nécessaire à la libération de l'anion PO^4H^- . Et, par mode de réciprocité, le déficit en CO^2 , consécutif à un arrêt de la lyse par manque d'oxygène et par manque de calcium ionique, compromet de manière plus stable la transformation normale du sucre. Si le soufre, nous l'avons vu, intervient dans l'hormone insulinienne, comme dans la constitution de la chlorophylle (Nicolas, 1920), le magnésium est, lui aussi, nécessaire à l'hormone et au pigment, en union étroite avec le calcium, et il est permis de dire que son rôle est d'activer l'oxydation de certains corps par la sienne propre. C'est là du moins un des aspects de son activité fonctionnelle. C'est ce que montre bien la fonction chlorophyllienne ; mais la chose paraît difficile à admettre pour la glycolyse, où n'intervient pas la constitution de la molécule de $CHOH$. L'objection n'est pas irréductible. D'après le mode d'action des organo-iodozinciques et des organo-iodo-magnésiens, il semble bien que le cation $Mg++$ ait pour action propre d'isoler CO , l'exact correspondant de N , nous l'avons vu, pour la fixation de H ou de H^2 . Ainsi

s'explique la constitution du formaldéhyde et celle du composé.

Le carbonyle $O = C$ a, nous le voyons, une grande affinité pour les anions OH . La divalence de Mg^{++}

lui confère même, comme à Zn , la faculté de s'oxyder au maximum aux dépens de

$\begin{array}{c} OH \\ | \\ O-OH \\ | \\ O \end{array}$ $C = O$. C'est donc sur le carbonyle que

s'exerce son action, comme celle du Zinc, mais moins énergiquement d'emblée, et

pour ainsi dire en deux temps. Une activité semblable de la part de Zn^{++} s'exerce sur l'élément phosphore polyoxydé; ceci nous fait voir quelle est l'importance de ces deux cations, immédiatement voisins du cation calcium dans la classification périodique. L'activité « ségrégante » de $O = C$ et de $O = P$ en fait des agents secondaires, indispensables à la catalyse des carbonatations et des phosphorylations, c'est-à-dire en un mot des co-ferments. Javillier admet que le cation Zn^{++} n'agit bien que s'il est en rapport avec le fer et le manganèse. Nous pouvons ajouter le cobalt et le nickel, dont les études de G. Bertrand ont montré l'importance auprès de l'hormone pancréatique. Ces quatre éléments : Manganèse, Fer, Cobalt et Nickel se suivent dans la classification de Mendéléeff. On connaît bien l'activité co-fermentaire oxydante de Mn auprès de la phénolase (laccase); on connaît aussi le rôle activateur de traces de Fer dans la transformation en acide, et même en aldéhyde formiques, d'une solution de bicarbonate. Co , nous l'avons signalé, a été trouvé dans des préparations d'insuline par G. Bertrand et Machebeuf, ainsi que dans le pancréas. L'oxyde cobaltique est le meilleur catalyseur de l'oxy-

dation du méthane au contact de l'air. Ces deux faits étaient à rapprocher : il apparaît, en effet, que le Cobalt peut, par son oxydation propre, entraîner celle de CH_4 et, très généralement, la transformation des composés hydrogénés du carbone en acide carbonique ; et l'intervention en paraît claire sur CHOH , constitutif fondamental du glucose. On sait, par les travaux de Hanriot sur les lipases, que le fer, entre les autres métaux capables de constituer des oxydes du type M^2O^3 , est un agent de lipolyse. On a admis que les oxydes métalliques, non réduits, jouissent de la curieuse propriété de s'envelopper d'une atmosphère plus ou moins dense d'éléments dissociés de l'eau ; les promoteurs de la catalyse par Fe^2O^3 augmenteraient notoirement le nombre de ces molécules d'eau dissociés (M. C. Boswell et C. H. Bayley, 1926). Ainsi s'expliquerait l'action lipodérétique si bien mise en lumière, dans le tissu du poumon, par les recherches de H. Roger et L. Binet. Cet oxyde peut utiliser l'oxygène -O-O- fourni par les peroxydes pour attaquer énergiquement les liaisons éthyléniques, en formant du gaz carbonique et de l'eau. Un courant de gaz inerte traversant un mélange de sang et d'huile donne à l'activité lipodérétique du liquide biologique un accroissement de 1 à 3,7. Et un courant d'oxygène, dans les mêmes conditions, l'augmente de 9 fois (H. Roger, L. Binet, R. Fabre). On sait, par ailleurs, que, par voie de réduction surtout, l'hémoglobine peut perdre son noyau ferrique et donner l'hématoporphyrine. Ce complexe organo-ferrique à quatre noyaux-pyrrol hétérocycliques (d'après Kuester), pourvus de chaînes latérales plus ou moins lourdes, est apte à fonctionner

comme résonateur des vibrations ultra-violettes par exemple, c'est-à-dire de développer dans son milieu un champ vibratoire dont les longueurs d'onde sont identiques à celles qu'il a reçues. Fe, Mg, Ca, etc., ont sur le formaldéhyde, en particulier, une activité catalytique propre et aussi une certaine puissance de photocatalyse, quand ils sont irradiés pendant un temps plus ou moins long par le soleil ou par une lampe uviogène (M. Rousseau, 1925). L'opinion de Schaerer est que le fer intervient comme catalyseur d'oxydation, ce qui nous paraît maintenant très facile à admettre ; et, pour Thunberg, la lécithine, traitée par une solution de fer en traces et émulsionnée, s'oxyde beaucoup plus vite. G. Bertrand a pensé que les oxydases doivent leur activité, respiratoire en particulier, au manganèse ; ce corps accompagne toujours le fer, dans la nature, et aide l'organisme humain à l'assimiler. Il est souvent le trait d'union entre le calcium et le fer. Intervient-il dans le passage du ferrosium à l'état de ferricum, ou vice versa, dans le fluide nourricier au contact des cellules ? La démonstration en est assez peu aisée. Mais il est certain que la trivalence du cation ferrique et son aptitude conséquente à grouper trois oxhydriles en un seul hydrate $(OH)^3Fe$, le met en place de choix à côté de Zn, de Mg. Cette puissante activité de concentration des anions OH' laisse entrevoir un pouvoir glycolytique considérable, qui peut être comparée à l'influence lipolytique du même cation $Fe+++$. C'est déjà cette faculté que nous avons vu jouer dans la constitution de $CHOH$ aux dépens d'une solution de bicarbonate. Il est bon de rappeler que c'est ce même formaldéhyde

que certains auteurs et K. G. Falk, en particulier, considèrent comme l'élément important, au point de vue de la constitution du ferment, dans les oxydases, peroxydases, catalases, réductases, et même de l'amylase ou de la glycogénase. Ceci nous montre à la fois l'importance des activités conjointes des cations Ca^{++} et Mg^{++} dans la constitution biogénétique des carbonates et l'effet du cation $\text{Fe}+++$, comme résonateur photocatalytique, en union avec les noyaux pyrroliques de l'hématoporphyrine. Notons aussi l'action de résonance des cations Calcium et Magnésium, en la rattachant à la même raison première d'une extrême oxydabilité qui les fait vibrer synchroniquement à cet équivalent fonctionnel de l'oxygène, à cette manière d'isotope physique de l'un des métalloïdes qui n'ont pas d'isotope chimique, la vibration lumineuse ou ultra-violette (de longueur d'onde égale à 2.800/2.900 ng.). La parenté « quasi-isotopique » de CO et de N, spectrophotométriquement démontrée, nous est apparue déjà comme un facteur d'activité vitale ; et, dans la feuille du végétal, comme dans la peau, nous voyons les éléments de l'eau, condensés par ce noyau de biogénèse où se montre N en pointe fonctionnelle et se comportant en accepteur d'ions- H^{+} ; et CO — retrouvé récemment par Nicloux dans le sang normal — intervient, auprès de N, au titre de pourvoyeur de carbone dans la fonction formaldéhydogène. Cet élément glucidique basal ($\text{O} = \text{C.H}_2$) est évidemment aussi le squelette de l'acide métacarbonique, dont nous avons entrevu le rôle primordial dans le processus glycolytique. L'oxydation normale nous y conduit, à la faveur du consortium cationique Ca/Mg^{++} .

C'est une fonction synchrone du premier temps rythmique de la biogénèse ; en un deuxième battement, nous aurons récupéré le méthanal. C'est bien là l'origine synthétique des glucides, des lipides et des peptides. On conçoit, dès lors, que dans l'étude si ardue du métabolisme glucidique et dans celle, aussi complexe, de la carcinogénèse, on ait à tout pas rencontré cet individu chimique, vrai pivot de la chimie dite organique, en relation constante avec le jeu oxydo-réducteur des tissus, plus ou moins catalysé, selon une gamme finement chromatisée, qui nous conduit du seuil de l'irréalisable état physiologique à celui de la maladie. On a résumé, à la lueur de travaux remis en honneur assez récemment, toutes ces considérations dans la formule suggestive, surtout appliquée aux états cancéreux : « ce sont là des perturbations de l'état colloïdal ». A. Lumière a fait voir que ce concept fort juste est légitimement extensible : ce sont tous les actes physico-chimiques dont la vie est faite, sur le mode des synergies vibratoires, entretenues par la radiation, qui ressortissent à ce rythme oxydo-réducteur au sein du monde iono-micellaire. Anion OH, cation H, facteurs de lyse ou de condensation, voici les ailettes, mues par la radiation, qui tour à tour viennent « émouvoir » le carbone ou l'azote, à la faveur d'une multitude d'auxiliaires, dont les principaux sont le Fer, le Calcium, le Phosphore, le Soufre, le Magnésium, le Potassium, le Sodium, le Manganèse, le Zinc, escortés de quelques satellites, fauteurs de nuances ou éléments de secours. Nous ne saurions omettre, en une telle énumération, le véhicule même de ces agents minuscules de la vie, c'est-à-dire les pro

téines, dont les avatars sont conditionnés par les termes de la série citée, au prorata des concentrations, à prédominance alterne, de l'anion OH' ou du cation H'. Et la participation du polypeptide aux artifices synchrones du champ réactionnel nous est indiquée par ce que nous avons dit du formaldéhyde. Est-ce à dire que nous soyons mieux renseignés sur les causes présumées de la cancérose, de cet état morbide si curieux, où se heurtent, en un processus biotiquement anarchique, une exubérance plastique tumorigène et une déchéance rapide de la nutrition, par extinction du rythme biogène oxydo-réducteur. Un aperçu succinctement synthétique de cette causalité pourrait ici trouver sa place, étant donné le fait notoire de la prédominance du cancer cutané et de celui de cette grosse glande dermique, l'appareil mammaire. Cependant, en nous refusant par nécessité cette argumentation topique, nous devons examiner avec quelques détails les plus-values explicatives fournies par les recherches les plus récentes.

Le pouvoir d'oxydo-réduction tissulaire réside, on n'en peut guère douter aujourd'hui, dans cette intimité cellulaire où s'élabore le matériel vital par excellence, celui qui est utilisé à l'édification du noyau. Mais il semble *a priori* paradoxal que, chez certains organismes inférieurs, la teneur en glutathion soit en raison inverse de cette valeur oxydo-réductrice. C'est ce qu'accusent les examens au nitro-prussiate, à l'acide picrique ou au chlorure d'or. La découverte dans de nombreux tissus animaux et végétaux du pigment cytochromique, ancienne myohématine de Mac Munn, a fait voir que le substrat de cette fonc-

tion fondamentale, des cellules vivantes n'est pas univoque. Réduit, le cytochrome présente quatre bandes, nous l'avons vu, qui correspondent aux longueurs d'onde suivantes, en angströms : a) 6046 ; b) 5665 ; c) 5502 ; d) 5210. Une simple aération du milieu les fait disparaître, tandis qu'un courant d'azote, les laisse subsister. Une secousse énergique imprimée au tube qui porte la suspension du pigment, les fait de nouveau s'évanouir (D. Keilin, 1927). Étant donné le mode facile d'examen de cette suspension de Levûre fraîche de boulangerie, matériel riche, en cytochrome, il y a là certainement un précieux réactif pour l'appréciation du pouvoir oxydo-réducteur des tissus. Tout oculaire spectroscopique (modèle pratique et peu coûteux de Morlot-Maury) pourvu d'un microspectre de comparaison objectif (microphotographie sur glace) convient à cette détermination. Il y a grand avantage à pratiquer l'examen vers 8° à 10° C., tant la réduction est rapide entre 15°-20° C. pour une suspension à 20 pour 100. Le cyanure de potassium, mais non le cyanure de méthyle, arrête la réaction, même à dose infime (1/10.000^e de mol.) au stade de réduction. Au contraire, le formaldéhyde ou l'alcool éthylique à 96° par exemple, suspendent la réaction au stade d'oxydation. La haute teneur de la Levûre de boulangerie en pigment oxydo-réductible, et cette particularité qu'elle consomme dix fois plus d'oxygène en présence de glucose que la Levûre de bière, en font un réactif précieux. Il est aisé par exemple de soumettre à son activité un liquide de vésication. Les indications fournies par D. Keilin, dans son remarquable travail sur ce pigment, montrent même la possibilité d'un exa-

men de sang, puisque les positions relatives d'oxydo-réduction sont inversées, le spectre de l'hémoglobine étendue étant particulièrement visible à la phase d'oxydation.

On ne connaît pas la nature exacte de ce complexe ; mais D. Keilin l'apparente, à certains points de vue, aux composés porphyriniques. On sait combien sont variés ces corps dont les travaux de Derrien, de R. Fabre et Simonnet, et d'autres auteurs, ont montré récemment la haute valeur biogénétique. Ces composés de nature polypyrrolique, à constituant métallique variable, peuvent comporter dans leur texture intime, l'un des cations catalyseurs que nous avons précédemment cités, ou bien encore le cuivre, l'étain ou l'aluminium. On voit l'extrême variabilité des réactions oxydo-réductrices auxquelles peuvent présider ces éléments physiologiques dont plusieurs sont radio-réactifs. Cependant, dans les conditions où elles ont été examinées jusqu'ici, ces porphyrines ne sont pas toutes également aptes à provoquer des phénomènes d'oxydo-réduction. Celles-là seulement ont donné une réponse positive, qui sont porteuses du cation Fer ou des cations Manganèse ou Cobalt ; c'est-à-dire des cations capables d'assurer au mieux l'oxydation. Donc, semble-t-il, les réductions sont le fait, et ceci ne nous étonnera pas, des noyaux pyrroliques, et plus précisément de leur pointe fonctionnelle, armée d'un accepteur d'ions- H^+ . En vérité, si l'on a beaucoup parlé de l'énergie anionique du soufre, mise au service des organismes vivants, surtout depuis les découvertes de ces groupements concrets : philothion, glutathion, sympectothion, on a un peu laissé dans l'ombre la

valeur réelle à cet égard de la « pointe azotée » du pyrrol. Certains chimistes ont pensé, dans ces dernières années, que l'allure trop rigoureusement schématique des « formules de constitution » ne répondait pas pleinement aux exigences explicatives des faits, et nous croyons volontiers, dans ce même ordre d'idées, à l'existence d'un nombre assez considérable de modalités fonctionnelles des êtres chimiques dont les schémas ne rendent que le côté statique. Dans ce cadre apparemment indéformable, et si précieux au point de vue de l'expression figurée des réactions, un ensemble de recherches récentes, aidées des acquisitions spectrographiques, ont appris à découvrir un dynamisme dont les coordonnées sont à la fois d'ordre affinitaire spécifique et d'ordre vibratoire. L'un des termes est donc intérieur et l'autre externe ; et les propriétés des atomes engagés dans le polychronisme tourbillonnaire des réactions biogènes sont ordonnées sur le réseau à trois dimensions, dont le schéma constitutionnel nous donne une bonne et claire figuration plane, d'après un jeu très souple de valences en relation avec les incidences radiantés. Cette notion sort déjà du domaine purement théorique avec les premiers résultats expérimentaux fournis par les études spectrométriques récentes sur l'évolution fonctionnelle d'un complexe angströmique sous l'influence d'un ou de plusieurs chromophores ou auxochromes (V. Henry).

C'est à la rigueur analytique de ce point de vue qu'il faudrait s'efforcer de soumettre les variables d'un champ oxydo-réductionnel vivant. On a déjà, nous l'avons vu, esquissé un geste expérimental à

propos d'une méthode spectrographique de tonométrie capillaire ; les liquides biologiques, prélevés dans les meilleures conditions, soumis à une sûre méthode de surveillance des oscillations du pH, peuvent être, en association avec le milieu cytochromique dont nous venons de parler, étudiés au microspectroscope ; et les zones de densification ou de dilution du système des raies d'absorption seront mises en rapport avec le jeu des valences et des transpositions moléculaires. Les études de chimiothérapie, en particulier, auraient beaucoup à y gagner, car toute médication, en dépit des complexités chimiques apparentes, agit sur le levier réactionnel des oxydo-réductions ; c'est le cas, par exemple, pour l'« arséniothérapie » où la valeur de remplacement du phosphore par l'arsenic, qui cependant n'a pas d'isotope, intervient dans l'oxydation énergétique de la substance vitale du tréponème, en particulier, privé de phosphore par mode défensif. On peut en dire autant de l'iode : on connaît la propriété de ce métalloïde, agissant, de concert avec un complexe tryptophanique, au titre d'hormone thyroïdienne (Kendall) et en qualité de régulateur des oxydations tissulaires : Moureu et Dufraisse ont montré sa fonction « antioxygène », c'est-à-dire sa valeur de protection pour les corps très sensibles à l'oxygène. Et c'est par son action protectrice sur le groupement cyto-énergétique cholestérol/lécithine que ce métalloïde intervient dans l'iodothérapie. Il semble que l'on soit sur le point de démontrer que la valeur diagnostique de la réaction de Bordet-Wassermann repose sur l'état biochimique du cholestérol hémétique libre. Cette considération rapproche, sur le terrain d'évolu-

tion du tréponème, le mode d'attaque chimique des deux éléments, arsénic et iode, puisque le couple P /Ca est le grand « résonateur d'oxydation » des glycolipido-protéines, qui constituent le matériel d'élaboration chondriomatique des polynucléotides. Elle explique aussi, dans une certaine mesure, les phénomènes si curieux de dermo = et de neurotropisme, et ceux de reviviscence réactionnelle à l'arsenic, si bien mis en lumière par Milian.

Et ceci nous ramène à cette intimité cellulaire où se jouent, en un rythme bien scandé, les processus d'oxydo-réduction qui conditionnent la vitalité. Il y aurait, en effet, une étude à faire, en dehors de ce trop bref exposé, sur la pigmentation arsenicale et le double rôle du phosphore et du calcium, qui nous montrerait plus exactement les relations entrevues dans les lignes précédentes. Les recherches entreprises sur l'insulinoréaction, *in vitro*, des trypanosomes se rattachent à un ordre d'idées conforme à cette même « digression ». La syphilis et les parasitoses voisines, la tuberculose, et aussi la cancérose, contre lesquelles ont sévi tour à tour les médications par les métalloïdes dont nous avons parlé, fournissent des exemples de la clairvoyance clinique de nos prédécesseurs, qui ont fort bien compris que la doctrine modernisée de Wirchow, plus spécialisée dans le domaine de la « karyopathogénie », ouvrirait un sillon fécond à la graine si puissante de nos acquittions chimiques. L'avenir semble bien devoir être la proie heureuse des histo-chimistes.

Dans la cancérose, on a observé l'augmentation notoire du taux du phosphore nucléique (M^{me} et M. Enselman, 1927) ; et cette donnée permet, dans une

certaine mesure de défendre les vues relatives à une sorte d'« embryoïdie » du noyau cellulaire en cette affection, qui s'accompagnerait même de non-évolution lipidogène de cette polyamylose animale, dont P. G. Unna fait la substance-mère, dans l'épiderme, de l'acide oléique. Or, l'irradiation de la tumeur provoque la disparition de l'excès de phosphore nucléique, au profit du phosphore lipidique, dont le taux se relève (mêmes auteurs) en même temps d'ailleurs que celui des lipides en général. Observation concurrente de MM. Javillier et Allaire et de M^{lle} Rousseau : la teneur cellulaire en phosphore nucléique de l'animal nouveau-né est plus élevée que sa teneur en phosphore lipidique ; il y a ensuite inversion de ce rapport, pendant la lactation, c'est-à-dire au cours de l'apport de caséine, soit de phosphore et de calcium (lactothyriues etc.). Nous pouvons rappeler ici l'importance de la « Kératone », corps voisin de la caséine, dans la kératinisation : une viciation du processus, par défaut de P /Ca, pouvant entraîner un retard de l'évolution normale du glycogène, pourra devenir une cause plus ou moins proche de carcinogénèse. L'activité oxydasique de cette polyamylose, nous l'avons vu, n'est pas sans grande influence sur l'émulsibilité des lipoïdes, et l'on conçoit que la coexistence trop prolongée, sur un même terrain de biogénèse, du glycogène à taux supra-normal et du complexe cholestéro /lécithinique, sensibilisé par l'hématoporphyrine (influence indirecte du trauma), devienne préjudiciable à la conservation du coefficient normal lipocytyque. Il semble donc, d'après ce qui précède, que l'irradiation roentgénienne ait une action sur la transformation lipidogénétique du gly-

cogène. Le premier stade de cette évolution est-il le passage au glucose ? Mais si la production de « phosphore nucléique » excède le taux normal, on ne voit pas pourquoi ce glucide échapperait à la phosphorylation. Pour expliquer cette utilisation anormale de l'anion PO_4H^- , il faut admettre la déficience d'un principe qui agit, non pas sur l'éthérification phosphorique, mais sur le processus parallèle et synchrone : la carbonatation. Au premier rang des moyens requis pour la bonne élaboration des carbonates, se trouve la fixation de deux anions OH sur le carbonyle $\text{O} = \text{C} <$; par l'effet ordinaire de sa bivalence, le cation Ca^{++} fixera deux molécules de cet acide métacarbonique, en milieu suffisamment hydraté — d'où ressort l'importance de l'index lipocitique ; souvenons-nous que le cholestérol, à lui seul, fixe 500 fois son poids d'eau — et la phase liquidienne du suspensoïde cellulaire est en relation immédiate avec l'émulsibilité du complexe cholestérol/lécithine, qui peut être influencée par le glycogène, considéré en valeur oxydasique, surtout au contact de l'hormonoïde à caractère alcool (nous savons que penser de cette forme CHOH) et aminophénol. Une oxydation brutale, intervenant sur la partie lipidique de la phase solidienne, fixera le calcium ionique sur les micelles cholestéro/lécithiniques, un peu à la manière dont le calcium ionique se trouve, dans le lait, fixé sur les « globules gras » ; sous la forme Ca^{++} , ce métal est, en effet, spécialement apte à fixer OH. Mais au-dessous d'un certain degré d'émulsion, comme au-dessus, nous nous heurtons à un mode vicieux de cette adsorption. Pour ne tenir compte ici que de ce qui se produit dans le dernier cas, la

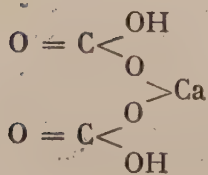
valeur du « potentiel absorptif » étant accrue, Ca^{++} demeure dans la phase solidienne, et les cations H^+ , avec l'avantage du maximum de vitesse dans leur déplacement, dominant dans la phase liquidienne, et cela avec une intensité d'autant plus grande qu'un cation bivalent, énergique déplaceur d'hydrogène, comme le Zinc, affluera plus abondamment, sans que le correctif ordinaire, l'accepteur d'ions- H^+ libérés, se trouve en quantité suffisante, soit sous la forme thionique, soit sous la forme pyrrolique. Et ce n'est pas un trioxyde (Fe_2O_3) qui peut, en passant à l'état de dioxyde (FeO), assurer normalement la négativation des cations H^+ . La puissance réductrice d'un milieu biogène est avant-tout, comme l'ont montré L. Rapkine et R. Wurmser (1927) pour les cellules végétales, fonction de la vitesse différentielle qui favorise les déplacements du cation H^+ , de sorte qu'une manière de préférence réactive est conférée à l'hydrogène, et la conclusion sortie de l'examen des faits est à ce point précise, que nulle capacité affinitaire ne saurait prévaloir contre cette vitesse cationique, qui oblige l'oxygène à payer un tribut préalable à la réaction formatrice de l'anion OH^- ; et il faut la présence constante d'un accepteur pour empêcher l'hydrogène de constituer, avec l'oxygène libre, des molécules d'eau. Et il faut aussi une gamme de valences cationiques pour permettre l'oxydation « étagée » en présence de H^+ « enchaîné ». Mais, dira-t-on, l'anion S^{--} , agissant sur une molécule d'eau, provoque la formation d'un groupe HS et d'un groupe OH. Ceci démontre précisément ce qui vient d'être dit; et, de plus, rend compte de l'exacte valeur de l'accepteur.

thionique. De l'accepteur pyrrolique nous pouvons dire que les réactions biogènes d'oxydation du Carbone, ou plus exactement de réoxydation (C existant dans la biosphère à l'état de dioxyde, et pénétrant, sous cette forme, dans la première synthèse végétale), sont subordonnées à ce rythme accepteur de la pointe fonctionnelle azotée du pyrrol capable d'immobiliser au moins trois H concurremment; et qui peut ainsi assurer les opérations, chimiquement complexes, d'oxydation de C, dans la molécule fondamentale des glu-

cides $O = C \begin{matrix} H \\ < \\ H \end{matrix}$, qui est aussi le squelette

schématique de l'acide métacarbonique, dépourvu de deux atomes d'oxygène. La condition préalable à la constitution d'un bicarbonate est la présence d'une quantité limitée de calcium qui, en raison de sa bivalence, libérera deux atomes d'hydrogène sur deux molécules voisines d'acide métacarbonique;

et ceci implique évidemment un état particulier du métal, puisque, ordinairement, c'est le carbonate CO_3Ca , orthorhombique, qui se constitue. Il faut donc qu'un élément étranger à la réaction intervienne pour en modifier le rythme, de telle manière qu'il existe dans



la phase liquidienne assez de gaz carbonique en solution pour y fixer des anions OH, ou plutôt une molécule d'eau par molécule de dioxyde; et il faut aussi d'après ce que nous avons précédemment vu, que les

deux molécules d'eau, qui entrent dans la composition des deux molécules d'acide métacarbonique, se trouvent à l'état dissocié, — ce qui exige une certaine quantité de liquide — l'un des atomes d'hydrogène se trouvant ainsi fixé plus lâchement que l'autre et ce n'est certainement pas celui de l'anion OH, qui jouit en milieu liquide d'une grande stabilité.

Est-ce là tout l'ensemble des conditions requises ? Et quelle part faut-il attribuer au Magnésium et au Soufre ? Dans les dépôts géologiques de dolomie, on trouve le magnésium carbonaté uni au carbonate de calcium, selon un même groupement cristallin rhomboédrique. Ce n'est certes pas sous cette forme que le métal existait dans les eaux marines ; mais, comme aujourd'hui, sous celle de sulfate. Le soufre et l'oxygène ont pour fonction d'amener le métal à un degré de division très grand et de lui conférer, pour l'ordinaire des cas, le pouvoir d'immobiliser sept molécules d'eau. Mais ce n'est pas dans l'état de sulfate que le magnésium se présente dans l'hormone pancréatique (selon de sérieuses prévisions, basées sur les données numériques d'analyse) ou, plus exactement, dans le tissu insulinaire de Langerhans, car on n'a signalé jusqu'ici que la présence du Soufre et même du Soufre oxydé

C	= 47, 89	S	= 1, 73
H	= 7, 27	SO ⁴	= 5, 90
N	= 14, 53		

dans l'insuline elle-même ; et il paraît bien surprenant que, au moment de la ségrégation hormonale du tissu et de son produit, le métal reste fixé aux cel-

lules, tandis que l'acide, plus ou moins divisé, serait transporté par les humeurs. Mais dans le complexe tissulaire, très généralement réparti, Calcium/Magnésium, quel peut être le rôle précis du second métal ? D'après ce que nous venons de voir, — et il faut répéter ici que les chimistes qui ont, par une méthode défectueuse, obtenu un produit hormonal dépourvu de soufre ont, en même temps obtenu un produit inactif —, le soufre est apporté par l'insuline ; et par l'activité ionique des milieux biologiques et la rapidité d'évolution, dans ces mêmes conditions, des cations H^+ , un complexe colloïdal peut se constituer qui assure la permanence dans le suspensoïde d'un nombre assez considérable de molécules d'eau et la fixation d'un certain nombre de cations H libres. Et, en effet, traitée par les alcalis, l'hormone perd de son efficacité (C. Serono, 1928). La morphologie cristalline du sulfate de magnésium, constitué à l'état de trace *in loco*, suffit à provoquer la réalisation du carbonate CO_3Ca , également orthorhombique, qui se produira avec la reconstitution des molécules d'eau aux dépens du bicarbonate.

On le voit, l'étude de ce rythme binaire qui assure la carbonatation et la phosphorylation est loin d'avoir donné tout ce qu'elle peut rendre. Et la question est d'intérêt majeur, tant pour l'explication des processus relatifs au traitement organique des glucides, que pour celle des phénomènes connexes de la lipidogénèse. On conçoit que le moindre écart de pH puisse avoir un retentissement important, dans la cytosynthèse, sur la formation du bicarbonate, indispensable à l'action de la Zn-phosphatase. L'insuffisance d'oxydation du

carbone de $O = C-H$ laissera la molécule des glucides intactes, et c'est $\backslash H$ le cas pour le diabète ; ou donnera ces produits aldéhydiques que fournissent les végétaux dans certaines conditions anormales d'anaérobiose. Qu'en adviendra-t-il pour l'anion phosphorique PO^4H^- inutilisé, par manque d'élément glycérolique intermédiaire, dans l'élaboration des lipides, des lipoides ? Il acidifiera son substrat nucléaire et contribuera à maintenir au taux réducteur le pH du milieu. Prédominance du phosphore nucléique, baisse du phosphore lipidique : syndrome biochimique de cancérose, nous l'avons vu ; et si nous abandonnions ici l'exposé des faits nous donnerions raison aux biologistes qui voient une transaction étiologique entre le diabète dys-glycolytique et la carcinogénèse. Cette relation est vraisemblable : elle aura ses points d'appui histochimiques. On connaît les recherches de M. M. Letulle et Vinay sur l'action du glycogène, additionné de faibles quantité d'acide lactique, dans la carcinogénèse (1927). Les considérations que nous venons de faire sont insuffisantes à rendre compte des faits d'hyperprolifération cellulaire tumoripare. Elles s'inspirent cependant d'un fait reconnu : que l'hypertrophie nucléaire entraîne l'hypertrophie du cytoplasme, dans les conditions normales de nutrition, mais ceci suffit à peine à nous expliquer l'existence des cellules géantes. Des études récentes de Al. Carrel et M^{lle} L. E. Baker (1927) ont montré que la décomposition tryptasique de la fibrine entraîne la libération de produits peptidiques capables de déterminer une très énergique prolifération cellulaire. Peut-on voir dans les faits de cet ordre le principe des métastases par

transport de substances capables, à la suite de leur greffe en tissu sain, ou plus ou moins altéré par des tréphones spécifiques, de se développer rapidement et de manière anarchique ? Étant donné le point d'origine nucléaire que nous avons envisagé, il n'est pas impossible qu'un groupe de noyaux en voie d'évolution acide, noyés dans un cytoplasme à contenu trop riche en tryptophane, en glycogène et en calcium non équilibré par le magnésium, soit apte à produire une greffe génératrice de cancer. Voici ce que pense Unna de cette évolution acide des noyaux dans l'épithélium.

« Ils ne forment pas de tissu épithélial nouveau et s'absorbent dans les réserves d'oxygène. Ils réalisent cette métamorphose (globulino-acide) en grand, comme les parties moyennes des nucléoles la font en petit, et servent, en qualité de greniers d'oxygène, pour la zone en bordure activante de ces corpuscules nucléaires. Lorsque les noyaux acides furent d'abord découverts dans la dégénérescence sénile, dans le vieillissement de la peau et, ensuite dans les léprômes, il sembla qu'ils n'étaient qu'un signe de dénutrition. Mais leur présence abondante dans les embryons, dans les capillaires sanguins, dans les glandes sudoripares normales, s'opposa à ce point de vue. Ce ne fut que la découverte de ce fait que ces noyaux acides, de calibre agrandi, remplissent la fonction de corpuscules nucléaires, qui fit la lumière en cette obscurité. Les « noyaux acides » sont donc, par leur contenu normal en nucléine, des activateurs et des répartiteurs d'oxygène ; mais, par leur haute teneur en globuline, en même temps de très bons greniers, tandis que les noyaux ordinaires, tout en étant de bons activateurs,

sont des accumulateurs modérés (médiocres) d'oxygène : il n'y a en eux que le nucléole qui puisse emmagasiner l'oxygène. A ce point de vue, la production du tissu en « noyaux acides » paraît d'importance égale à celle du granuloplasme, dans l'épithélium. Dans les deux cas, à côté des « Activateurs » d'oxygène (les noyaux), sont réparties des masses d'albumines acides qui sont en état d'« enchaîner » des provisions d'oxygène, et de préserver l'oxygène activé d'une mauvaise utilisation immédiate.

« Dès lors, nous saisissons naturellement l'utilité des noyaux acides, aussi bien chez l'embryon que dans l'endothélium des capillaires sanguins et dans la peau dystrophique des vieillards et les léprômes » (P. G. Unna, *Histochemie der Haut*, 1928).

Ce que nous pouvons retenir de ceci, c'est que cette « hypertrophie acidifiante » du nucléole, par accroissement de son contenu en globuline est un processus commun à des états de suractivité cellulaire. Et il est logique de considérer, avec l'auteur que nous venons de citer, cette constitution fonctionnelle comme l'effet d'une accumulation supranormale d'oxygène. Le point de vue si important de la distinction entre la faculté d'emmagasiner et celle de répartir l'oxygène est mis en lumière, histochimiquement, en ce passage. Pendant que la réaction acide s'accroît, la globuline s'accumule — et il est incontestable qu'il existe, dans l'évolution de l'aptitude spéciale des protéines à fixer le phosphore, un stade critique en rapport avec les conditions ioniques du milieu. On sait que les globulines sont plus solubles du côté acide de leur point isoélectrique ; celui-ci oscille entre $\text{pH} = 5$ et $\text{pH} =$

5,5 ce dernier chiffre caractérisant les a-globulines (Bence Jones, 1926). La globuline protège l'albumine de la coagulation par la chaleur ; et, parmi les globulines, l'euglobuline a pour protecteur colloïdal la pseudo-globuline. La globuline, d'autre part, entre en combinaison d'adsorption avec le cholestérol ; et c'est l'euglobuline qui a la plus grande part dans la viscosité du sérum ; les arsénicaux modifient la viscosité de la globuline. Il n'est pas impossible que ce dernier fait soit en relation avec le déplacement par l'arsenic du cholestérol. N'est-ce pas, en effet, dans les zones où le cholestérol est réduit au minimum incomptable que s'élimine l'arsenic : cornée oculaire, phanères cutanées ? L'oxydation du cholestérol ayant pour effet de faire passer un atome d'hydrogène à l'état d'oxhydrile, on obtient un dialcool $C^{27}H^{45}.(OH)^2$. Ce corps fixe donc plus de calcium que le cholestérol, ce qui augmente le taux du phosphore sur la globuline, de phosphore soluble, bien entendu, puisqu'il n'a pas subi l'évolution nucléaire. Or, ce phosphore soluble, inorganique, est abaissé dans le sang par injection d'insuline (hexose-phosphorylation) ; et une diminution de l'excrétion urinaire de P est, pour la même raison, provoquée par l'ingestion de saccharose ou de glucose (Blatherwick, Bell et Hill, Fiske, 1920) ; le mélange de l'insuline à la globuline du plasma du diabétique, d'après les observations cliniques de F. Bertram (1925), augmente notablement l'activité de l'hormone langerhansienne. De cette apparente confusion des globulines sériques et tissulaires, nous pouvons dégager quelques considérations d'inégale importance. Il est bon de rappeler au préalable qu'il

Il y a trois formes de phosphore organique. « Antérieurement » à l'opération de la phosphorylation, telle que nous l'avons étudiée, le phosphore se trouve engagé dans les deux combinaisons organiques qu'il peut constituer, avec les lipoides et avec les protéines. Les sérum-protéines ou sérines sont même les convoyeurs, spécialisés dès la vie embryonnaire, du précieux métalloïde. Ce sont les sérines-phosphates qui sont à la base de la constitution des lactothyri- α , qui composent quatre noyaux, où l'anion PO_4H^- est uni aux oxhydriles des sérines, substances très acides où le phosphore se trouve au taux de 6,51 pour 100. Les sérines-phosphates de calcium constituent, dans l'organisme maternel, l'élément le plus important pour l'histogénèse ; on en trouve également dans la caséine, et ce sont probablement ces corps qui interviennent dans la constitution de la kératine de l'épiderme. Somme toute, nous avons vu le phosphore entrer en combinaison avec les trois constituants chimiques des organismes vivants ; qu'il s'agisse de « phosphate » de protéine, de « phosphate » de lipide ou d'hexose-phosphate, le métalloïde, est toujours attaché aux oxhydriles ; comme dans tout processus d'éthérification phosphorée, l'attaque de l'anion PO_4H^- sur les protéines a pour objectif normal les anions OH des groupements formaldéhydiques. Il y a lieu de penser que la « préférence » du phosphore pour les globulines tient avant tout à l'enchaînement particulier des éléments peptidiques de la molécule. La leucine, par exemple, est plus abondante dans la sérum-albumine que dans la globuline (20 pour 100 contre 15 pour 100) ; il y a de l'acide glutamique dans la sérum-albu-

mine (7,7 pour 100), mais de la phénylalanine dans la sérum-globuline (3,2 pour 100). Il n'est pas douteux qu'une plus grande labilité des complexes dicétopipéraziniques permet la mise en jeu d'une plus importante quantité de molécules de méthanal ; et nous n'avons pas oublié le rôle considérable que certains auteurs font jouer à cette molécule dans le département enzymatique de la biogénèse ; l'amylase et, sans doute aussi, la glycogénase, lui doivent leur activité ; aussi ne doit-on pas s'étonner de rencontrer des éthers glucido-phosphoriques à la base de la constitution des polyamyloses végétales et animales, où interviennent les cations Ca^{++} , pour la déshydratation, et K^+ pour l'hydratation. Quant aux lipides phosphorés, aux lipéides, ils sont également, tour à tour, déshydratés et hydratés par le jeu des mêmes cations auprès de l'anion PO_4H^- . La protéine qui porte l'hémochromogène est vraisemblablement phosphorée, puisque des résultats analytiques signalent la présence d'un phosphate de Fer. Quelle est la nature du complexe phosphoré avant la constitution de l'anion PO_4H^- ? Si la possibilité était démontrée de son existence sous la forme de phosphine PH_3 , on comprendrait facilement le jeu d'accumulation d'oxygène par certaines protéines, en l'absence de calcium reconnu. On conçoit bien maintenant pourquoi le domaine des phosphatases est aussi étendu, tant chez les végétaux que chez les animaux ; la phosphatase du rein, comme celle des champignons, est capable d'hydrolyser ou de synthétiser de nombreux complexes organo-phosphoriques. Le fonctionnement du groupe phosphore-protéine-calcium, sur lequel nous avons souvent attiré

l'attention est donc primordial, et nous allons l'observer encore dans la partie terminale de cet exposé.

Note de technique :

Recherche des « noyaux acides » par la Phéno-Safranine.

Les coupes sont passées aux alcools et montées en celloïdine. Elles sont soumises au traitement par l'hémalun, selon la technique bien connue, jusqu'à ce qu'elles soient énergiquement imprégnées. On les lave soigneusement à l'eau, puis on les immerge pendant 10 minutes dans la solution de Safranine à 1 pour 100. Elles sont ensuite rincées à l'eau et plongées dans une solution de tanin à 25 pour 100 ; on les y laisse jusqu'à ce qu'elles aient acquis une coloration rouge : on les retire quand elles virent au rouge-violet. L'acide gallique en excès est éliminé par l'eau. On traite alors par l'alcool absolu les coupes qui sont éclaircies par l'essence de bergamote. On passe au Xylol et on monte au Baume (d'après Unna).

Nouvelle réaction péroxydasique : la méthode au Cuivre (A. Sato et Sekiya, 1926).

Réactifs :

Solution A. — C'est une solution de sulfate de cuivre à 0,5 pour 100 ;

Solution B. — C'est encore la Benzidine qui intervient, comme dans les méthodes déjà classiques. On triture au mortier, avec une dizaine de gouttes d'eau, 0 gr. 2 de cette substance. On ajoute 200 c.c. d'eau distillée et on filtre ; puis on ajoute à la solution filtrée IV gouttes d'eau oxygénée (3 c.c. de Perhydrol pour 10 c.c. d'eau distillée).

On colore les éléments cytologiques à la phéno-safranine.

Le liquide biologique en examen (liq. phlycténulaire v. gr.) est évaporé sur lame à très douce température. On immerge la tache sèche dans quelques gouttes de solution de sulfate de cuivre, pendant deux minutes ; puis, sans lavage, dans quelques gouttes de benzidine. On lave alors rapidement ; on colore ; on sèche doucement et on monte au cèdre.

Les granulations péroxydasiques des leucocytes apparaissent en bleu-vert foncé. Le cytoplasme des leucocytes lymphoïdes est rouge ; celui des myéloïdes bleu. Eosino= et basophiles ont leurs granulations colorées en un beau bleu. Les monocytes ont les leurs aussi nettement imprégnées, mais sensiblement plus petites.

LA CATALYSEUR PHOTODYNAMIQUE

La Lumière, l'Oxygène
et la Peau.

Le point de vue, complaisamment envisagé par S. Arrhénius, d'une électivité vibratoire réactionnelle nous met aujourd'hui, par une conséquence naturelle du prestigieux développement de nos connaissances sur l'activité chimique de la lumière, en face de problèmes d'un haut intérêt. Un « train d'ondes », parvenant au contact d'un détecteur-type, constitué par un ensemble de particules métalliques fort menues, isolées par une masse diélectrique, sulfure de plomb ou iodure d'argent, par exemple, « émouvant » ces infimes éléments, surpris dans leur position de repos, leur donne, dans un champ auxiliaire, une impulsion vibratoire apte à traduire, en un mode sensible, les moindres oscillations silencieusement transmises. Un détecteur semblable présente une transparence plus ou moins grande à l'égard de l'onde symphonique qui lui parvient ; il possède un facteur de transmission, en quelque sorte, que l'on peut se représenter comme un réseau dont les mailles sont en exacte correspondance avec les longueurs d'onde ou bien sont susceptibles de leur opposer un champ interférentiel. Sur le terrain où se produisent les réactions de la biogénèse, nous avons un milieu qui n'est ni sol ni gel, où certaines particules métalliques reçoivent et transmettent, au prorata d'affinités sélectives, des trains d'ondes vibrantes, capables d'élever au tonus adéquat du mouvement particulière réactionnel, des individus chi-

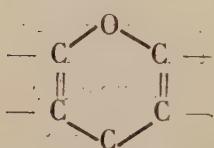
miques privés de cette énergie indispensable par défaut de température suffisante. Le fait est rendu sensible par l'expérience déjà citée où l'observation ultra-microscopique d'un gel en formation dans un champ magnétique permet d'apercevoir l'orientation de particules métalliques, suspendues sur le réseau des lignes de force. Ceci nous explique l'influence particulière des induits de mitogénèse sur l'orientation des éléments qui prennent part à la karyocinèse, et d'une façon très générale, celle de toutes les vibrations sur les résonateurs synchrones des organismes. La question la plus séduisante, en cet ordre d'idées, qui puisse être aujourd'hui proposée à la curiosité des chercheurs, nous paraît être celle de l'homologie fonctionnelle de certaines vibrations lumineuses, appartenant au champ de l'ultra-violet, et du rythme oscillatoire réactionnel de certaines particules oxydo-labiles. Il semble *a priori* que l'on puisse trouver l'explication de ce fait dans la surprenante rapidité des cations H. Cet élément réducteur par excellence constitue, dans l'atomistique de Rutherford, le proton des autres atomes ; et, autour de ce proton positif, se déplacent, d'un mouvement orbitaire très rapide, les électrons négatifs, dont la masse représente $1/1.850$ de sa propre masse. On s'explique aisément que la valeur cationique considérée, quelque soit la charge électronique accessoire, se place au premier rang par la vitesse de ses déplacements ; et l'interférence d'un tel mouvement par celui des 16 protons de l'oxygène enveloppés de leur tourbillonnante atmosphère d'électrons développerait une telle énergie dans le champ réactionnel, que les autres éléments y seraient

sacrifiés, s'ils ne possédaient eux-mêmes un mouvement spécifique qui les mette à l'abri de cette dangereuse concurrence. On entrevoit le degré de complexité d'une étude approfondie de la constitution moléculaire, basée sur l'examen spectrométrique des déplacements protoniques. Mais en échange de cette difficulté, quels beaux résultats sont à espérer d'une recherche bien conduite sur les relations des mouvements atomiques, dans le champ d'incidence d'un complexe de longueurs d'ondes, et les jeux d'absorption selon les modifications de la formule d'un individu chimique. Certains groupements d'atomes agissent sur tout le spectre, d'autres cantonnent leur influence dans l'ultra-violet. Les modifications de la densité optique de certaines « zones » d'un schéma de constitution par l'introduction d'éléments nouveaux, tels que des oxhydriles que l'on fait évoluer dans le champ de la projection spectrale d'une substance ayant une valeur biogène, sont des plus aptes à nous renseigner sur la nature des facteurs organiques de ces changements *in vivo*. Un fait intéressant montré par V. Henri est que les groupements chimiques qui ont une influence sur la couleur (chromophores), sont fréquemment révélés par l'observation de la région ultra-violette du spectre. Il y a donc là, pour l'étude des activités pigmentogènes, un précieux moyen technique. On présume aisément l'importance d'une absorption d'énergie, ainsi constatée, dans telle région bien repérée du spectre. On peut suivre l'action de l'oxygène, dont les bandes A, B et a, de la région rouge, sont caractérisées. On a énoncé la loi suivante : « chaque fois que l'on introduit un élément de formule, capa-

ble d'opérer un déplacement vers le rouge des bandes d'absorption, on a affaire à un groupement qui diminue l'état de saturation du corps dans lequel on le fait entrer » (loi de Staudinger). Il s'agit évidemment là d'effets physiques, et des corps très différents peuvent les produire. On connaît l'action si typique des oxhydriles, se constituant par apport d'un atome d'hydrogène sur chaque carbonyle, groupement non saturé, de l'indigo pour le transformer en leucodérivé. Quel est le retentissement, dans la zone rouge, sur la figuration spectrale de l'oxygène, d'un tel « accaparement par $H+$ » ? Voilà un point de vue à considérer. Les modifications considérables qui peuvent être infligées à une molécule de polyol, comme l'inosite, pour l'amener de l'état de sucre, si fréquemment trouvé dans l'organisme humain, par exemple, à l'état de benzène, en passant par la forme phénol, offrent un haut intérêt biologique. Loin d'être inertes, ces $CHOH$ formaldéhydo-alcooliques jouissent vraisemblablement d'une faculté très grande de déplacement et d'échanges valentiels, qui modifient déjà dans sa structure interne et, en conséquence, dans son activité biogène le corps demeuré inchangé dans son aspect schématique. Nous avons vu l'importance considérable de ce point de vue dans la constitution d'un éther hexose-phosphorique. On sait, en effet, combien est variable la valeur affinitaire de l'oxygène, et ce membre de phrase chimique, si court, représenté par OH , est susceptible des plus grandes oscillations syntaxiques. Si les oxhydriles sont à tout instant la proie du carbonyle $O=C<$ et du phosphoryle $O=P<$ ils le sont aussi de la phénolase (sel organique de Ca

où intervient le Manganèse) qui leur donne une valeur peroxydique, selon la figuration de Graebe. La position des carbonyles $O = C$ dans la formule, a un grand retentissement sur le déplacement des raies ; sont-ils voisins, le déplacement des bandes vers le rouge n'entraîne pas de modification sensible de l'intensité. C'est le contraire qui a lieu si les carbonyles sont distants. On observe un rapport numérique intéressant entre la fréquence des bandes ultra-violettes et celle des bandes infra-rouges, les premières étant des multiples entiers des secondes (V. Henri). Tout apport nouveau atteint d'une unité la valeur de ces multiples. On connaît l'observation de Hartley relative à l'absorption par l'ozone dans l'ultra-violet. Une large bande comprise entre les longueurs d'onde, 2.300 et 3.200 environ, caractérise ce pouvoir absorbant de O^3 dans l'ultra-violet, avec un maximum de concentration en 2.550. Cette zone d'absorption par l'ozone coïncide avec celle que les auteurs (J. Verne et caeteri) l'attribuent à l'optimum d'absorption produisant un effet pigmentogène. A côté de cette bande de Hartley, tout un complexe angströmique a été découvert par Huggins, comptant un minimum de 45 bandes d'intensités fort diverses. Nous sommes encore ici dans le rayon de O^3 . Il est à noter que le système de Huggins ne peut être résolu en raies fines. En dehors de ces deux systèmes principaux, on observe encore une série de bandes dans la région allant du vert au rouge, et d'autres dans l'infra-rouge, dont les principales en 4.800, 9.100 et 10.000 (A. Boutaric, 1928). On sait que les radiations ultra-violettes de courte longueur d'onde sont très aptes à transformer

en ozone l'oxygène qui les absorbe (zone de Schumann 0.180 à 0.120) ; or, une telle transformation absorbe 30.000 petites calories par 48 grammes d'ozone (mol.) L'étincelle électrique et l'oxydation lente du phosphore sont susceptibles de fournir de l'ozone. Si nous considérons le groupe fluorophore de la phtaléine de la résorcine, où nous apercevons encore un



carbonyle fonctionnel, mais dont le jeu de valences est modifié et que nous faisons agir sur ce corps l'ozone, le passage de celui-ci provoque la disjonction du groupe

fluorophore et des noyaux benzéniques, dont l'association provoquait le phénomène de la fluorescence verte en eau alcaline de cette substance. On a pensé (Moureu) que la présence du fluorophore a pour effet de déplacer le système de raies correspondant à l'absorption dans l'ultra-violet par les corps fluorescents en le rejetant vers la région visible. Dans l'application que nous pouvons faire de cette manière de voir au résultat expérimental que nous venons de rapporter, la disparition du fluorophore sous l'influence de l'ozone, provoquerait, ou plutôt serait accompagnée d'un retour du complexe angströmique de la fluorescéine vers l'ultra-violet. C'est d'ailleurs sur l'importance, sur l'énergie de ce décalage qu'est basée la méthode d'appréciation quantitative de l'ozone dans un milieu. Il faut dire, avant de passer outre, que l'oxyhydrile n'a qu'une faible influence sur l'activité du fluorophore. Les halogènes, au contraire, à commencer par l'iode. Mais c'est surtout le voisinage immédiat d'un N et d'un O² qui provoque l'extinction.

... La conclusion qui peut être dégagée de cette gerbe de faits est que O^3 , état spécial de condensation de l'oxygène, peut être aisément produit par les ultra-violets et que les mêmes radiations, absorbées par l'ozone, sont susceptibles d'en provoquer la décondensation en oxygène. Nous sommes loin, semble-t-il, d'une influence directe des ultra-violets sur les déplacements de $H+$ dans le champ réactionnel, dont nous avons fait une condition de l'activité radiante sur les fixations d'oxygène. Voyons les faits d'oxydation par les ultra-violets.

La lécithine, le cholestérol, soumis à l'irradiation « fixent » les rayons ultra-violets, ou plus exactement les absorbent avec production d'un effet durable. Le cholestérol, en particulier, perd sa forme cristalline, présente une modification, consistant en un abaissement net de son point de fusion et un virage de sa couleur. La vitamine de fixation calcique pourrait être engendrée aux dépens du cholestérol du tégument cutané par leur irradiation ultra-violette (J. C. Drummond). La double-liaison éthylénique de ce corps, celle des lécithines, des oléines, présente le point de photolabilité maxima. Les études de Fabre sur l'hématolyse photodynamique, à sensibilisation porphyrinique, attribuent un rôle très important au cholestérol. La lécithine, au cours du même processus, est photosensibilisée, probablement par le fer porphyrinique. Thunberg a montré que l'émulsion de ce même lipide par une eau contenant des traces de fer, active son oxydation. M. Cluzet et T. Kofman (1927) ont observé l'action hémolysante très nette des ultra-violets sur une suspension isotonique de globules rouges et recou-

naissent l'insuffisance explicative de la seule radiation. Nous savons à quoi nous en tenir sur ces faits. Les recherches de R. Fabre et H. Simonnet (1927) ont fourni une explication de ces données, en insistant sur la labilité du cholestérol et de la lécithine, sous l'influence de la porphyrine hématique. On a pu extraire du cholestérol irradié le principe actif par l'ammoniaque : c'est un produit résineux, brun (M. Koch, H. Kahn et G. Gustavson, 1926). Or l'oxydation du cholestérol *in vitro* donne ce produit.

Dans un autre ordre d'idées, Agulhon constata que l'action destructive des ultra-violets sur les solutions de ferments était rendue généralement beaucoup plus rapide si on augmente la concentration en OH. L'auteur attribue l'effet à une peroxydation. Ce point de vue est une assimilation à ce qui se passe pour les produits stériques. Mais si nous faisons le rapprochement avec les cas de l'amidon irradié une autre hypothèse nous est suggérée. On observe, en effet, une dissociation rapide des micelles, une modification de la viscosité, une plus grande diffusibilité à travers un collodion moyen, une augmentation du pouvoir rotatoire, tous signes qui trahissent un certain degré de décondensation. Dans un milieu riche en OH, il se produit une oxydation d'abord, puis une hydrolyse ; le phosphore de l'amidon devient plus soluble et plus filtrable en passant à une forme d'inositol-phosphate, sans doute. La dissociation électronique est d'ailleurs variable selon le végétal qui a fourni l'amidon, la pomme de terre donne un amidon dissociable au taux de 60 pour cent. sous l'action des ultra-violets ; d'autres n'ont pas d'ions-H⁺ libres (M. Samec, 1927).

La dissociation électronique paraît être le fait primordial ; car, dans la synthèse classique, par les ultraviolets, du formaldéhyde, on observe primitivement un phénomène de cet ordre pour l'eau et pour le gaz carbonique. Y a-t-il constitution d'un peroxyde, préalablement à celle de CHOH ? Ce n'est pas démontré. Quel est l'élément qui, dans la biosynthèse, remplace le potentiel thermique de la réalisation chimique, au laboratoire, de CHOH à partir de CO et de HOH , qui a lieu au rouge naissant, ou produit ce même aldéhyde sous l'influence de la radiation ? Incontestablement, d'après ce qui précède, la dissociation préalable qui permet l'activation de molécules, *a priori* incapables de s'atteindre mutuellement. C'est HOH qui est premièrement dissociée, et le cation H' se porte sur un accepteur, tandis que CO , ou plus exactement $\text{O} = \text{C}$, le carbonyle, fixe H de l'oxhydrile, et l'autre H mis en réserve ; c'est alors que, CHOH étant constitué, le carbonyle $\text{O} = \text{C}$ abandonne son oxygène à un corps très oxydable. L'oxydation serait secondaire à la mise en mouvement du plus mobile des atomes. Les radiations photochimiques sont très capables de remplacer, pour cette « amorce vibratoire », telle température requise, surtout si des cations de valence supérieure à celle de H' interviennent, par le fait d'une sensibilisation particulière ; Ca'' , par exemple, ou Zn'' , ou Mg'' . Chez le végétal, nous voyons ce dernier cation catalyser, dans la porphyrine fondamentale du complexe chlorophyllien, en tant qu'auxiliaire indispensable du pigment, la synthèse du protoglucide. Dans l'organisme animal, et dans la peau, en particulier, nous savons que le pigment photocatalyseur comporte,

comme élément métallique nécessaire, non plus le magnésium, sous tel état que nous nous sommes efforcés de définir, mais le fer trioxydé. Par ailleurs, nous connaissons, par les expériences de B. Moore (1921), que l'hydrate de fer colloïdal est capable de réaliser le processus photochimique opéré par l'acétate d'urane, dans la combinaison de CO et de HOH. On comprend qu'un cation tel que Ca^{++} , jouissant d'une affinité remarquable pour CO/O et pour OH/H, puisse, sous certaine influence, celle d'un corps très oxydable comme le phosphore ionisé, fonctionner au titre de photocatalyseur. Nous avons à l'équivalent biodynamique de l'acétate d'uranium ou de l'hydrate de fer colloïdal. Nous avons vu dans quelles conditions se forme le métacarbonate instable qui régit, pour une part, le phénomène de la phosphorylation. Il se constitue probablement un carbonate instable, aux dépens de Fe colloïdal, très instable, même en raison de la combinaison d'adsorption de l'élément métallique et de la protéine (Globine), dans le cas de la réduction du trioxyde. On connaît l'affinité singulière de certains peptidiques pour le dioxyde de carbone. Et l'arginine attire spécialement ce gaz. Il y a là un équivalent organique de Ca^{++} dont il faut tenir compte. Aussi bien ne devons-nous pas nous étonner de la facile biosynthèse du formiamide $\text{H} - \text{COH} \cdot \text{NH}_2$, capable d'obéir à une impulsion radioactivante. Et les observations relatives à l'activité photolytique sont bien faites pour corroborer le point de vue auquel nous avons fait allusion, sur le fonctionnement du catalyseur photodynamique. Un sucre aldéhydique tel que le glucose, touché par la radiation, dégage deux

volumes d'oxyde de carbone pour un de H. Des polyols, tels que l'inosite, la mannite, dégagent des volumes égaux d'hydrogène et d'oxyde de carbone. Et si l'on considère les phénomènes de lyse lipidique en particulier, si bien étudiés dans les processus de la fécondation, et qui signalent la puissante activité de la spermogonade au contact de l'œuf, dont les oxydations sont aussitôt tonifiées à un degré singulier, il n'y a pas lieu de s'étonner de l'action mitogénétique des radiations ultra-violettes de 2.000 ang. (Percy Hall, 1927). L'action karyohypertrophiante de Ca^{++} et l'activité de l'anion PO_4H^- nous étant devenues familières, ainsi que l'influence sensibilisatrice à la lumière des lipides par les porphyrines, l'opération des ultra-violets dans l'excitation mitogénétique nous paraît plus aisément explicable ; et les facteurs d'oxydation dont nous avons parlé doivent être considérés comme des résonateurs isochrones des vibrations photoactives. On a constaté (Dhar) que le radical négatif est plus sensible à la lumière tropicale que le positif. Si une application peut être faite de ce phénomène à l'action de la radiation sur les atomes, tels que les conçoivent Rutherford, Thomson, Bohr et, en général les physiciens modernes, nous entrevoyons une explication aisée des faits de photodynamisme. Or, on a montré que la lumière est capable de produire une modification des atomes, qui les fait passer de l'état électroneutre à l'état ionique (Roloff). Les mouvements orbitaires des électrons peuvent être augmentés, dans des proportions considérables, sous l'influence de l'excitation lumineuse, et le passage rapide d'une orbite à l'autre provoque des mouvements électroni-

ques radiants. Si on considère la structure de l'atome de phosphore, avec ses quinze électrons-planètes, tourbillonnant autour de son noyau composé de trente-un protons et de seize électrons, on présume quelles puissantes modifications radiantes peut provoquer, en ce microcosme si bien doué pour le mouvement, le choc photodynamique. Les atomes de Magnésium et de Calcium ont deux électrons sur l'orbite la plus externe ; en dedans de celle-ci, deux orbites concentriques, pourvues de huit électrons chacune ; puis une autre plus interne, sur laquelle gravitent deux électrons, entoure l'unique proton central. D'après Thomson, les deux électrons de l'orbite externe peuvent entrer en relation avec un atome d'oxygène, dont l'anneau externe possède six électrons ; et, ainsi se constitue un atome d'oxyde à huit électrons externes. On sait par les travaux de Renard que les radiations roentgéniennes atteignent profondément la structure de l'atome, en ces régions centrales qui ne subissent pas de variations périodiques, telles que translation interorbitaire ou oscillations du régime de vitesse sur une même voie courbe. Le même auteur montre que d'autres radiations, celles du spectre lumineux par exemple, n'atteignent que les zones périodiques externes ; et, là, peuvent déterminer des modifications, au proarta de l'importance du champ réactionnel. Il a fait voir que la lumière est capable d'enlever aux orbites externes des divers atomes des électrons (négatifs) ; il faut à cette opération un résonateur de vibrations qui transmette au milieu objectif des quanta de vibration jouant sur la même longueur d'onde. Chacun des éléments protoniques et électroniques pos-

sède une charge égale, pour une masse qui est de $1/1.850$ de celle de l'hydrogène. Et c'est ce dernier atome qui présente la vitesse maxima de translation rectiligne ; les variations de vitesse, dans un champ réactionnel, du cation H ont un retentissement nécessaire sur les translations courbes des éléments électroniques, et de plus grandes oscillations du régime valentiel ne sont pas perceptibles, du fait de la stabilité spécifique du noyau protonique, dont le degré de condensation est très élevé. Il n'en est pas moins vrai que la variabilité, sous l'influence d'un champ vibratoire lumineux, est considérable sur les orbites externes des atomes ; et on s'explique que ce soient les éléments de l'eau qui subissent les premiers l'influence ionisante de tels mouvements interatomiques. On conçoit que des ultra-violets à très courte longueur d'onde, atteignant l'extrême surface des champs de translation courbe, provoquent des interchanges superficiels des atomes d'oxygène, qui aboutissent à une condensation transitoire sous la forme de l'ozone ; des activités plus pénétrantes vont déterminer l'effet peroxydasique de décondensation au niveau des corps oxydables. L'effet peroxydasique est donc la conséquence de deux phénomènes synergiques : l'accroissement photodynamique de la vitesse de translation rectiligne de l'atome d'hydrogène, par suite de la soustraction d'électrons qui « accroît » l'importance de sa valence positive, et la décondensation moléculaire de l'oxygène inactif ou de l'ozone par récupération de valences électroniques aux dépens de l'hydrogène. Et voici exposée la théorie à laquelle nous faisons allusion plus haut : elle nous paraît plus direc-

tement explicative des faits, dont l'ensemble qui va suivre donnera à ce point de vue une valeur concrète rapportée à l'organe étudié, à la peau.

La théorie de la peroxydation élaborée isolément par le savant suisse Bach et par le chimiste allemand Engler fournit une explication du métabolisme de l'oxygène dans toutes les combustions organiques. En soulignant l'importance du passage de l'oxygène moléculaire, qui représente une liaison ferme (O.O), où les atomicités sont saturées, c'est-à-dire où les électrons sont au complet, en la forme active (-O-O-) où les atomicités sont atteintes par un dynamisme étranger, qui amène chaque groupe électronique à son extrême degré de sensibilité réactionnelle à l'égard des corps rendus oxydables, nous avons vu combien sont facilement « émus » par la vibration lumineuse les éléments négatifs, et l'on conçoit que la structure de l'atome d'oxygène le prédispose tout particulièrement à cette atteinte. Mais nous avons vu aussi que la présence d'un résonateur, à même potentiel vibratoire, ou du moins dont ce facteur de mouvement interatomique corresponde à la pression de vibration reçue, est nécessaire. D'où la valeur très grande, en cet ordre d'idées, de l'état de division du métal à substrat protéinique qui joue, en qualité de co-ferment, dans les oxydations biotiques. La longueur d'onde est un facteur extrêmement variable ; et, donc, l'élément activant peut se présenter avec des valeurs très diverses. Pour passer d'un stade indifférent E_0 à un état actif E_1 , ces éléments minéraux très divisés ont besoin du concours de trois facteurs qui interviennent dans la réalisation du quantum énergétique : la vitesse de

la lumière (constante pour un milieu donné), le nombre quantique de Plank ($6,55 \times 10^{-27}$) et la valeur de la longueur d'onde « absorbée » ; le deuxième de ces facteurs est une constante. La vitesse de la lumière (moyenne statistique) est de 3×10^{10} , trois cent mille kilomètres-seconde. Le nombre d'oscillations par seconde (fréquence vibratoire) est égale au quotient de la vitesse de la lumière par la longueur d'onde. Il va de soi que toutes sortes de modalités interférentes peuvent gêner, dans le champ réactionnel, les mouvements dont nous venons d'exprimer le sens. Le point de sensibilité critique, la réactivité liminaire, exerce une influence propre sur le rythme des échanges, si les facteurs concentration et température trouvent, dans l'activité ionique, à moteur externe, des compensations. Ceci devient clair, en présence de la formule que nous avons déjà utilisée

$$K = S_a \cdot S_b \cdot e^{-\frac{\alpha b + \alpha a}{RT}}$$

où le terme exponentiel α figure un quantum d'énergie capable d'amener la molécule au seuil réactionnel. Les vues de Planck ont permis d'homogénéiser le concept d'énergie ; et, quand nous parlons ici de quantum énergétique, en le transposant du domaine de la thermodynamique à celui de la photodynamique, nous entendons exprimer une homologie des modalités réactionnelles de ces deux « formes » en leurs points d'application matériels. Sur ces points nodaux de l'éther, différenciés par le mouvement qui conditionne la vie des atomes, et où les lignes de force du champ où ils se meuvent sont spécialement tourmentées par

cès variations de la vitesse « première » qui fondent la notion de spécificité des éléments, la radiation lumineuse agit directement ou par un mode dégradé. Dans ce dernier cas, nous avons en vue l'énergie thermique. Nous savons que le processus réactionnel est amorcé par un certain quantum vibratoire, à point d'appui atomique ; c'est ce facteur que nous nommons α . Qu'il revête la forme thermique ou qu'il interfère aux mouvements ioniques propres de l'atome sous l'aspect de longueur d'onde, son effet d'activateur « subliminaire » est le même ; la variante additionnelle n'intervient en faveur du second mode d'activité, car nous avons ici une énergie dégradée à un moindre degré, que pour les quanta successifs. Le premier mode interférentiel opposé à la pression initiale (absolue) de vibration est exprimé couramment par le quotient de la vitesse de la lumière par la longueur d'onde : c'est la valeur qui nous intéresse ici. Elle représente, en évaluation unitaire, le quantum vibratoire absorbé par un complexe de mouvement de même nature que nous allons rapidement définir. L'énergie photodynamique varie avec la longueur d'onde, et peut, de ce chef, parcourir une courbe fort longue. Pour limiter aux besoins de l'explication la portée de ce champ d'évolution, nous pouvons représenter analytiquement le contenu de cette valeur, directement en cause, la variation quantique de l'énergie interne d'une molécule réactive, par trois termes : l'énergie des mouvements électroniques, le consortium vibratoire de l'atome, et l'énergie de rotation moléculaire. On voit donc que le facteur α , sensibilisateur liminaire, est une résultante, ou, si l'on préfère, qu'il exprime un

« quantum » énergétique non unitaire. Nous pouvons donc ne considérer ici, dans une vue de schématisation explicative, que le premier contact, le plus intime, du mouvement vibratoire, dégradé sur un mode spécifique par la longueur d'onde, avec l'électron. On sait, par exemple, que l'hydrogène impose à la lumière qui lui parvient un système interférentiel quadruple ; celui-ci est rendu sensible, au prisme, par quatre bandes, complexe angströmatische nettement spécifique : une violette, une indigo, une verte et une rouge. Il y a donc là un quadruple régime de fréquences vibratoire, dont chaque valeur est représentée par le quotient de la vitesse de la lumière (3×10^{10}) par la longueur d'onde. Il va de soi qu'on ne peut interpréter, en toute rigueur, comme la traduction d'un mouvement purement et spécifiquement atomique, cette valeur interférentielle ; nous avons vu que les échanges électroniques sont constants et conditionnent les oscillations des valences. Il n'en est pas moins vrai que l'hydrogène, spectralement analysé en vapeur pure, nous fournit un exemple type se référant à l'atome. Or, il est intéressant de considérer que le réseau cristallin du carbonate de calcium a ses éléments distants d'un 10.000^e de longueur d'onde, ce qui permet d'envisager que la répartition élémentaire du « quantum vibratoire », au contact d'individus chimiques de cette catégorie, se fait au prorata de la longueur d'onde, sur 10.000 éléments à la fois. C'est donc bien là une catalyse dynamique. Ce n'est ici qu'un exemple schématisé que nous avons voulu signaler à l'appui de notre manière de concevoir l'activité photodynamique. Pour faire un pas de plus vers

le concret, nous devons rappeler les expériences des savants allemands relatives à l'orientation, selon les lignes de force d'un champ magnétique, de particules minérales dans un sol colloïdal en voie de gélification. Selon le degré de division particulaire, le réseau ainsi constitué sur le type des réseaux cristallins de Bravais, jouit d'une puissance dispersive de l'énergie recue plus ou moins grande. C'est ce qui se produit effectivement pour l'hydrate colloïdal ferrique. On sait qu'une addition de NaCl à ce sol tend à le transformer en gel. Or, si l'on ajoute à un tel sol des acides aminés, et surtout des α aminés, la gélification est empêchée ou retardée (H. Freundlich et A. Rosenthal, 1925). Ceci nous montre l'importance du facteur peptidique sur la division particulaire. Une observation de bon empirisme montre, en effet, l'activité thérapeutique notoirement supérieure des préparations ferrifères à substrat protéinique, en relation directe avec un degré de division plus grand du métal. Et nous sommes amenés, à ce propos, par la considération de la valeur à ce point de vue de l'élément peptidique, à nous demander si CHOH ne peut pas être jugé du même chef comme une manière d'hydroxyde, ou plutôt au titre d'élément indispensable pour maintenir le fer, en état d'activité potentielle, sous la forme d'hydroxyde. Au moment où s'opère le passage du complexe $O = C - H$ à l'état de $O = C - OH$, puis à

$$\begin{array}{ccc} & H & \\ & | & \\ O = C - & & OH \end{array}$$

celui de carbonate sous l'influence de Ca/Mg, le cation Fe^{+++} passerait momentanément à la forme de trioxyde. Et la variante fonctionnelle de CHOH peptidique et de CHOH glucidique serait simple affaire

de relation moléculaire, structurale. Nous nous souvenons que l'existence d'une enveloppe de molécules d'eau ionisée autour des particules métalliques en état de fine division, sur les substrats protéidiques, est à peu près universellement admise. Harkins (1921) s'est efforcé de préciser les conditions dans lesquelles se trouvent associés protéines et oxydes métalliques ; à l'extrémité des chaînes de molécules aussi complexes que celles de ces groupements protéido-glucido-lipidiques qui, dans le noyau, servent de substrat aux hydroxydes si finement divisés, se trouvent « en porte-à-faux », en pointe fonctionnelle, des groupes polaires, susceptibles aussi de subir l'ionisation. Certaines de ces pointes sont en OH, par exemple, et d'autres en CH/H, et s'orientent dans le milieu selon les affinités correspondantes. Une modification de signe de la pointe fonctionnelle, provoquée par la charge ionique du milieu, l'extrémité OH d'une chaîne et l'extrémité H d'une autre peuvent être interchangées. Ainsi se trouvent polarisés aussi, c'est-à-dire pourvus de pointe fonctionnelle, les hydroxydes, qui sont ainsi orientés selon les affinités qu'ils empruntent, pour ainsi dire, à la réaction dominante du moment. Au sujet plus spécial des relations du fer très divisé et des atomes de carbone des divers corps exposés aux activités du champ réactionnel, O. Warburg et W. Brefeld ont observé que le charbon de sucre silicaté n'oxyde pas, mais si on lui incorpore une petite quantité d'hémine, le complexe devient capable d'oxyder, et cette substance agit par son carbone et par son fer très divisé. Les mêmes auteurs ont également constaté que le fer, en cet état, peut « activer » les atomes de carbone des

couleurs d'aniline. Un atome de Fer serait apte à transporter, par heure, vingt-sept molécules d'oxygène. On a cherché la relation possible entre les teneurs en fer des catalases et leurs degrés d'activité. O. Warburg a admis une telle relation. D'autres auteurs, Henninchs en particulier, ont vérifié pour ces enzymes le rapport du poids à la constante K des réactions monomoléculaires, et ont obtenu un résultat qui contredit le point de vue de Warburg. Il est certain que le tissu cancéreux manque de catalases (J. Thomas) et qu'il fait preuve d'une aptitude spéciale à transformer le glucose en acide lactique, ce qui n'est nullement un processus normal. nous l'avons vu ; et nous savons aussi que l'administration de sels de fer *per os* et d'oxygène par les voies respiratoires, amende notoirement l'état de souris cancéreuses et diminue — supprime même — le rendement en acide lactique des tissus. La nature, selon la remarque de P. G. Unna, n'emploie que deux clés pour faire parvenir dans l'intimité des cellules le précieux métalloïde gazeux biogène. Et ce serait encore, d'après certains savants, CHOH qui serait responsable de l'effet catalasique comme de l'effet peroxydasique. Nous savons que dans les cas anormaux, CHOH peut n'évoluer pas vers la constitution de l'acide carbonique et donner de l'eau en milieu riche en cations H'. Il est à retenir, pour nous expliquer mieux l'action des amino-phénols, que les amines ont un pouvoir inactivant en étroit rapport avec leur affinité pour CHOH. Or, c'est précisément ce groupement qui est intéressé par la phénolisation. Et c'est sur l'oxyhydrille que s'exerce l'action empêchante de NH² vis-à-vis de la catalase qui n'est

active que sous la forme anionique. On sait, en effet, que dans les formules d'acides aminés, qui se constituent sur des CHOH , la conversion se fait dans le sens CH.NH^2 . Nous voyons de suite qu'elle peut être la nature de l'anticatalase, contre laquelle d'ailleurs l'alcool éthylique exerce une action de protection en faveur de la catalase ; alors que les aldéhydes formique et acétique n'ont pas de préférence pour l'un ou l'autre des deux agents enzymatiques. Les empoisonnements par la morphine ou par l'arsenic augmentent nettement la catalase dans les tissus et la diminuent dans le sang (E. D. Gagarina et W. D. Jankowzki, 1927). Nous reconnaissons encore ici l'action sur les oxhydriles. En sa qualité d'anion, la catalase agit évidemment sur les éléments cationiques du peroxyde : l'effet catalasique est réalisé par une mobilisation de H^+ . Au moment donc où $-\text{O}-$ est isolé il s'est produit une ionisation de l'eau H/OH . On voit de suite le rôle du Fer finement divisé dans ce processus : pour donner l'hydroxyde ferreux, Fe^{++} fixe en même temps l'oxhydrile de CHOH et celui de l'eau, et nous obtenons le complexe auquel nous avons fait allusion :

$\begin{array}{c} \text{H} - \text{Fe} - \text{OH} \\ \text{OH} \end{array}$	C'est-à-dire un élément métallique enveloppé d'eau ionisée, un hydroxyde virtuel. Rappelons ici que la marge de concentration en H^+ libres, pour la libération de l'oxygène par les tissus s'étend de $\text{pH}=4,5$ et $\text{pH}=10$. Cet hydroxyde ferreux, qui existe dans les tissus animaux, et dans les graines où intervient la catalase dans la germination, au contact de l'oxygène, entraîne l'oxydation par inductance de peptides, de glucides, de
--	--

lipides divers. Et ce même hydroxyde active nettement l'effet peroxydasique. A l'état de traces, il est capable de provoquer, dans un milieu bicarbonaté, la formation de CHOH . Nous n'avons pas à envisager ici comment se fait dans le sang la transition de l'oxyde ferreux à l'hydroxyde ferrique. Nous avons vu l'importance considérable de la fixation de trois oxhydriles par le cation Fe^{++} . La découverte analytique de phosphate de fer semble démontrer que ce métal entre parfois en concurrence au point de vue de son affinité pour l'anion OH avec le phosphoryle $\text{O} = \text{P}$. Dans la feuille verte on observe une association de silice colloïdale et de magnésium, qui agit en même temps sur les deux composés exothermiques, HOH et COO , en immobilisant les oxhydriles et en décomposant CO/O , par suite de l'affinité variable, selon la dominante réactive du milieu, du « silicyle » $\text{O} = \text{Si}$ pour O et pour OH . Le sang rouge peut par son fer, avec le concours du phosphoryle et du cation Ca^{++} produire des effets semblables, dont résulte également la synthèse protocatalysée de CHOH . On a prêté aux cations alcalino-terreux la propriété d'assurer à des composés $\text{SiOH}(\text{Si/OH})$ une plus grande stabilité (W. Vernadski, 1924). Ces groupements paraissent exister pour les composés silico-organiques (les silanols de A. Stock, et mieux l'acide silico-propionique $\text{CH}^3 - \text{CH}^2 - \text{Si} = \text{O}$). Le cation Ca^{++} est susceptible

OH

d'agir de même vis-à-vis de Fe^{+++} . Certaines émissions radiantes (α de Ra) peuvent détacher de P et de Fe, comme de N, des atomes d'hydrogène. Le phénomène a-t-il une équivalence physique inté-

ressant directement la biogénèse ? La question n'a pas encore reçu de solution. Il n'est pas impossible que Ca^{++} , en raison de sa parenté avec Ca détermine un effet semblable, dans certaines conditions de division et d'activité lumineuse. Au surplus, l'uranium existe à l'état de dilution extrême dans les eaux naturelles (W. Vernadski). Nous pouvons retenir qu'un seul atome de radon est susceptible de provoquer le départ d'atomes d'hydrogène sur des corps apparemment simples comme le fer ou le phosphore. Le carbonate de calcium naturel le plus pur contient toujours du Manganèse, de l'Uranium, du Thorium, du Radium, etc. On conçoit aisément, d'après ce que nous avons vu, l'importance de tels faits : la présence aux points nodaux des réseaux cristallins de millions d'atomes de radium ; puisque de tels points permettent la dispersion dans un milieu d'ondes 10.000 fois plus courtes que les longueurs d'ondes lumineuses moyennes. Il est donc fort possible que dans un complexe naturel phosphore-protéine-calcium, suspendu en une phase liquidienne riche en Uranium, etc., l'émission soit constante d'atomes d'hydrogène, qui interviennent sans cesse dans le régime réactionnel et pour reconstituer, avec les électrons arrachés par la lumière, en leur fournissant à un certain degré de concentration l'élément protonique H^+ nécessaire. Si nous considérons que dans un atome le champ opposé à l'action de la lumière est de l'ordre de 1 c.c. le radon rejoint des limites de l'ordre de $\frac{1 \text{ c.c.}}{10^{-8}}$

Nous avons poussé aussi loin qu'il est possible, en

un tel travail, l'analyse indispensable de l'état de la matière capable de nous faire mieux saisir le sens de l'action de la lumière. Quelques remarques sont à faire qui préciseront notre manière de voir relative à l'action de la lumière, permanente ou plus ou moins périodique, sur le tégument. Nous avons attiré l'attention sur le rôle du fer dans les oxydations. Les propriétés de ce métal le désignent tout spécialement à cette fonction. L'allusion que nous avons faite aux recherches de Schmauss et d'autres auteurs allemands, sur l'orientation magnétique des fines particules minérales dans un sol en voie de gélification, trouve une illustration remarquable dans le cas de l'oxyde de fer colloïdal. Ce sol, préparé par la méthode de Th. Graham, par exemple, en dissolvant l'hydroxyde dans une solution étendue de chlorure ferrique, ou par celle de Krecke, en dialysant une solution étendue de ce même sel, ou par celle de Bredig en faisant éclater l'arc électrique dans une solution d'un sel de fer, présente le phénomène de la double réfraction, c'est-à-dire se comporte comme un cristal uniaxe, sous l'influence d'un aimant puissant. Cette double réfraction a pu atteindre l'ampleur de celle du quartz. Cotton et Mouton reprenant l'ancienne expérience de Majorana, que nous venons de citer, ont pu faire croître notablement ce phénomène sous l'influence de la concentration des sols par le moyen de filtres en collodion. Et il n'est pas douteux que dans les conditions vitales, le type de ce cristal « dynamique » se rencontrerait fréquemment dans de bonnes conditions d'expérience. Mais voyons maintenant comment peuvent se comporter les atomes d'oxygène et d'hydrogène sous l'ac-

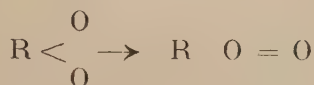
tion de la lumière. Il est vraisemblable que sous une incidence d'ondes au-dessous de 300 μ , ils se combinent instantanément. Dans l'ultra-violet extrême, l'oxygène présente une absorption intense, des bandes de plus en plus serrées se suivent au nombre de quatorze, et au-delà de 1.850 $\text{\AA}$, l'absorption devient continue. On a pensé (Warburg) que l'exposition à des incidences de longueurs d'ondes de 200 μ , suffisait à dissocier la molécule chimiquement inactive O_2 en un atome métastable uni à un atome d'une labilité moindre. Ceci nous expliquerait les phénomènes de peroxydation. Le spectre de la bande de l'oxyhydre OH est constitué par des doublets : il y a donc imparité des électrons de valence, comme le démontrent les études de roentgénospectrographie. Dans l'ultra-violet, l'hydrogène donne une dizaine de bandes ; mais, contrairement à ce qui se passe pour l'oxygène ces bandes sont régulièrement réparties : elles paraissent bien cependant répondre au rapport volts/calories qui indiquent la dissociation électrothermique. Si la lumière tropicale est apte à séparer une certaine quantité d'électrons et l'ultra-violet d'opérer une certaine dissociation, il paraît jusqu'à ce jour impossible de démolir la « combinaison tétraélectronique » de cet atome. Il faut une dizaine de volts, soit environ 1.500 calories, pour mobiliser les électrons de valence dans les liaisons interatomiques. La nécessité d'un catalyseur dynamique s'impose ; et il est heureux qu'il en soit ainsi, car une plus grande labilité entraînerait de constantes modifications du taux réductionnel, d'où la nécessité d'un système régulateur d'une haute complication. Il ressort donc nettement que l'hydrogène-

atome offre la double supériorité d'une vitesse de déplacement considérable et d'une dissociabilité irréalisable dans les conditions ordinaires de la biogénèse. Mais l'atome, alourdi par les électrons de surcroît, est immédiatement allégé par la lumière qui arrache ces éléments négatifs parasites et rend au cation toute sa potentialité positive.

Toute substance réductrice, nous l'avons vu, entre en concurrence avec l'atome d'hydrogène, si bien doué. Aussi les mouvements plus lents (rapport 18/32) de l'atome d'oxygène ne pourraient se faire en dehors de la constitution des oxhydriles, si les accepteurs d'hydrogène n'assuraient l'opportune immobilisation de ces trop rapides éléments. Glutathion et autres « thions » cytochrome et autres « chromes » qui, en leur qualité de pigments interviennent soit au moment de leur constitution, soit de manière plus ou moins permanente dans un acte respiratoire, c'est-à-dire dans un apport d'oxygène, font bénéficier les organismes vivants d'une primauté réductrice, fonction consé-
quente de l'appétit même de l'atome d'hydrogène pour des corps, tels que S et N, dont les affinités sont très voisines de celles de l'oxygène. N'oublions pas le cas si curieux de C, qui ne pourrait réaliser avec la facilité connue sa combinaison oxygénée classique CO_2 , d'importance primordiale au point de vue respiratoire sans le secours de l'accepteur d' H^+ , et qui satisfait sa double affinité pour l'oxygène et pour l'hydrogène par la constitution de la molécule de formaldéhyde CHOH .

« Nous connaissons avec certitude deux sortes de clefs d'oxygène existant dans les cellules, Catalase

et Péroxydase. Toutes deux ont cette propriété générale des ferments de lyser ou de synthétiser, en disproportion notoire, un grand nombre de complexes chimiques, sans que la quantité de ferment décroisse de sensible manière ; elles sont capables d'accélérer à un haut degré les transferts de molécules. Les deux propriétés (lytique et synthétisante) sont démontrables dans le phénomène catalasique. Celui-ci se réalise selon la formule



c'est-à-dire qu'elle isole du peroxyde un oxygène moléculaire, de nouveau, et si rapidement que, d'après les calculs, un gramme de catalase obtenu à l'état de pureté peut dissocier 4.000 gr. d'eau oxygénée.

La catalase n'aurait (pour certains auteurs) pas d'autre but que d'éliminer certains produits toxiques. Mais cette théorie satisfait encore moins que cette réalité que la catalase opère une transformation régressive du peroxyde. On a donc, à ce point de vue, observé deux faits qui montrent que la catalase peut plus encore : 1° Elle opère un déplacement de l'oxygène naissant ; 2° Il n'y a qu'une partie des tissus, les lieux de réduction, qui possèdent de la catalase ; mais le produit de son activité atteint d'autres points « les lieux d'oxygène », et là il ($O = O$) est réactivé. Par là, la catalase opère, avant tout, la mise en service de la partie la plus importante en vue de l'activation de l'oxygène ; car, si la catalase n'existait pas, et si, par conséquent l'oxygène de l'air était seul affecté aux lieux d'oxygène, la plus grande partie de l'aire tissu-

laire ne serait pas atteinte par l'oxygène, et l'aération de tout le tissu serait rendue vaine. Ainsi donc, le courant d'oxygène tissulaire exige la catalase. Pour démontrer celle-ci dans un tissu, il faut mettre en contact un menu fragment de celui-ci (petit morceau de poumon, par exemple avec $\text{H}-\text{O} \equiv \text{O}$
 H

xyde), inonder ce petit fragment pour montrer le dégagement plus ou moins rapide de petites bulles d'oxygène ; ces bulles forment sur le tissu une petite écume, tandis qu'il se coagule rapidement, ce qui rend impossible l'observation microscopique de la naissance de ces petites bulles dans telle ou telle cellule particulière..... Comme un rapport étroit est manifesté de la catalase aux lieux de réduction des tissus et que la plus grande quantité de catalase a été fournie par les tissus riches en protoplasme et en lieux de réduction (foie, rein, sang), tandis que tel tissu pauvre en protoplasme, mais riche en oxygène (tendon musculaire, cartilage) ne produit que peu de catalase, celle-ci est donc liée aux lieux de réduction (P. G. Unna, *Histochemie der Haut*, 1928). La peroxydase ne rayonne pas (comme l'oxygène gazeux) sur les parties voisines : il y a une exacte limitation des lieux de peroxydase et des lieux d'oxygène... Golodetz et Paul Unna (Junior) ont adopté cette opinion et utilisé le fait que le sang d'oiseau, nucléé, est digéré par la pepsine, additionnée d'acide chlorhydrique, en 24 heures, si bien que seuls les noyaux des hématies demeurent. Au fur et à mesure que s'effectue la lyse des hématies, décroît la catalase, qui est rendue apparente uniquement par l'eau oxygénée, tandis que la

péroxydase, rendue apparente par la benzidine et l'eau oxygénée, subsiste plus longtemps, ainsi que les noyaux. Si les globules sont vidés de leur contenu protoplasmique, les noyaux placés sur le porte-objets donnent, jusqu'au sixième jour environ, la réaction benzidine + H²O². Par là, on démontre que, des deux substances qui réagissent dans les tissus à l'eau oxygénée, il n'y a que la catalase qui ait son siège dans le protoplasma — la péroxydase se trouve dans les noyaux. Le partage des lieux de ferments oxydasiques dans l'organisme animal est donc ainsi ordonné de manière aussi précise que celui des lieux de réduction et d'oxygène. Cette répartition, nette dans le tissu, est ici et là la condition fondamentale de l'évolution correcte des processus vitaux, en tant qu'ils dépendent du courant d'oxygène. Comme conditions pour leur activité régulière, nous avons encore reconnu la présence de trois facteurs : l'oxygène moléculaire activé, l'eau et une combinaison réductrice des protéines (air).

L'oxygène moléculaire (O = O) est réparti également par le sang dans tous les tissus. L'eau existe dans tous les tissus dans la proportion de 70 pour 100. Il ne reste donc qu'à parler de la substance réductrice. Bach et Chodat ont donné le nom d'oxygénase à ce ferment spécial, agent de leur théorie de l'oxydation, substance présente partout dans l'organisme et constituant le fondement des cellules. Dans la mesure où les tissus réduisent le permanganate, nous avons observé l'oxygénase. La pensée, paradoxale *a priori*, qu'une puissance réductrice, gisant dans la profondeur de la cellule et sommeillant au sein des parties

profondes qui peut seule représenter la raison suffisante de l'oxydation animale, se démontre... Nous pouvons localiser l'oxygénase dans les deux étages inférieurs de toutes les cellules et tissus, car il n'y a que là que l'on trouve des protéides réducteurs. Et, au surplus, la nature de l'oxygénase étant totalement indéterminée, nous pouvons identifier son lieu avec les assises qui réduisent le permanganate, jusqu'à ce que des recherches ultérieures nous aient renseignés sur le lieu d'origine plus précis et sur la présence de la catalase dans ces assises... Il est donc superflu de parler d'un lieu des peroxydes. Là où ils naissent, la catalase est également présente pour les saisir, pour en libérer l'oxygène sous une forme inactive et pour le rejeter comme tel dans la lymphe. Mais ceci n'arrive que là où les couches réductrices sont contiguës aux fentes lymphatiques, sans interposition, et où le permanganate développe un brunissement plus intense ; en un mot, au lieu désigné précisément des cellules. Partout, au contraire, où celles-ci sont encore revêtues d'une couche superficielle acide et oxydée, surtout dans les noyaux et les Mastzellen, où à la place de la catalase, la peroxydase domine, le peroxyde qui se forme dans les zones inférieures a un autre sort. La peroxydase des lieux d'oxygène met aussi ici l'oxygène en mouvement. Elle éloigne l'oxygène, mais sous forme d'oxygène actif -O-O-, et sous cette forme il se précipite dans la lymphe, et avec celle-ci dans tous les organes. Sur cette voie, l'oxygène actif rencontre, dans tous les organes parenchymateux, les couches germinatives, riches en nucléoprotéides, et surtout l'épiderme et les bulbes pileux, les centres

germinatifs des ganglions lymphatiques, de la Rate, etc., éveille en eux la formation des mitoses. Un second problème capital, pour l'oxygène actif en circulation, consistera certainement en la neutralisation et la « détoxication » de tous les produits du métabolisme cellulaire qui se mêlent à la lymphe. Ces fonctions importantes de l'oxygène actif ne sont pas encore épuisées. Dans les points du tissu où se produisent les albumines très acides, et donc en premier lieu les globulines de toutes les hématies sans exception, et puis le catabolisme (cytose dans les plus gros épithéliums dans les cellules du tissu conjonctif, dans les principales cellules de l'estomac, et dans les corps de Nissl des ganglions, le chondromucoïde du cartilage). Dans ces lieux, l'oxygène actif de la lymphe, produit des réserves d'oxygène inactif qui peuvent « s'empiler » depuis le fond, parce que, d'une part, l'acide présent du tissu se défend, et d'autre part, comme le démontre la réaction à la benzidine, aucune peroxydase n'est contenue en elle qui puisse libérer l'oxygène. Ces réservoirs secondaires d'oxygène sont donc caractérisés par leur acide et par l'absence de peroxydase. Par suite, ils se différencient d'une manière fondamentale des lieux d'oxygène primaires également acides, tels que noyaux et Mastzellen, pourvus de peroxydase. Tout noyau nous manifeste déjà cette différence fondamentale des albumines acides dans son armature nucléaire contenant de la peroxydase, dans son centre « globuline » dépourvu de peroxydase et dans son contenu germinatif... (P. G. Unna, *Histochemie der Haut*, 1928).

Cette longue citation résume fort bien toute la

conception du savant histochimiste relative à la circulation d'oxygène dans les tissus. Ce n'est pas une théorie qui vient s'ajouter à beaucoup d'autres c'est une mise au point dont la question primordiale du ravitaillement cutané en oxygène bénéficie de manière définitive. Et, de plus, ce magistral exposé a pour les notes qui précèdent la valeur d'une opération révélatrice, au sens photochimique. Nous avons insisté surtout sur la constitution du noyau et le rapport chondriomato-nucléaire. Après avoir examiné les voies d'accès des éléments nutritifs et le mécanisme régulateur de la circulation de l'aliment principal, l'eau, nous nous sommes efforcés de préciser quels sont, *in situ*, dans le revêtement cutané, les points de fourniture des constituants ordinaires des glucides et des lipides, en montrant leur étroite relation avec les peptides. Le noyau nous est apparu plus exactement comme le vrai foyer de la biogénèse par l'activité propre de son couple phosphore-calcium. Cette manière de voir, solidement appuyée sur des données expérimentales, nous permet de réduire l'emploi, au moins théorique, fait des actions enzymatiques. C'est ainsi qu'en cette question, nullement solutionnée à l'heure actuelle du métabolisme azoté en sa partie relative à l'élimination des bases puriques ou pyrimidiques, nous avons volontairement négligé l'emploi explicatif de purino-nucléases hypothétiques pour recourir à un procédé plus chimique celui de l'utilisation locale de la purine au profit de transformations bioévolutives, selon les données classiques de la chimie générale. Nous avons pu, de cette manière, mettre en évidence le rôle capital de l'inositol qui paraît bien

être une forme *ite* tout à fait courante de l'organisme humain où sa découverte est constante en dépit des négations opposées aux auteurs qui l'ont signalé dans le complexe « pepsine ». Sa présence au sein des organes plus spécialement considérés comme des foyers d'élaboration sucrière témoigne en faveur du point de vue qui le désigne aux biologistes sous la qualité principale d'avatar normal du glucose. Les raisons chimio-physiques profondes qui entraînent pour le glucose la perte du pouvoir rotatoire et de l'asymétrie carbonique qui la conditionne demeurent obscures, mais du moins le problème complexe de la phénolisation des glucides en reçoit une explication claire, à l'examen des voies devenues classiques, par les travaux de Maquenne sur la constitution de cette inosite inactive et ceux de Sabatier et Senderens au sujet de ses relations directes avec les phénols, qui mènent des sucres aux carbures benzéniques. Nous avons entrevu l'élaboration pigmentogène sous son aspect commun, ne voulant pas en cette matière nous éloigner des vues expérimentales précisées par des travaux de la valeur de ceux de J. Verne, de B. Bloch, de H. Dejust. Nous n'avons pas à rappeler le détail connu de ces excellentes recherches qui ont mis en position de choix le rôle de la phénolisation dans la mélanogénèse. En infligeant à l'observation une légère digression sur le métamorphisme glucidique auquel nous venons de faire une courte allusion, nous avons voulu donner une explication, fondée sur des considérations expérimentales, du phénomène si intéressant, surtout par son attitude liminaire à l'égard de la pigmentogénèse principale, celui de la phénolisation des

glucides. C'est pourquoi nous avons insisté beaucoup sur la variabilité réactionnelle du groupement fondamental de la biogénèse, animale ou végétale, CHOH . Les oxhydriles que nous trouvons sur les schémas des phéno-aminacides, ou des phéno-aminés en général, ne proviennent pas d'une addition ultérieure, mais trahissent une résistance plus grande aux transformations de cause fort diverses qui interviennent sur la molécule en évolution biochimique. Il fallait, au regard de la colloïdologie, situer le problème du métamorphisme glucidique dans la peau, en suivant, autant que possible, synoptiquement, les mêmes processus chez le végétal où les faits de photosynthèse sont d'observation plus courante, sinon plus aisée, afin de réduire à la notion d'un dynamisme vibratoire à pôle originel extrinsèque et à pôle d'application interne toutes les opérations d'oxydo-réduction. Et le stock de nos acquisitions est tel aujourd'hui qu'il est impossible d'admettre que le revêtement cutané n'est pas de manière constante une sorte de détecteur d'ondes, dont l'effet premier est de procurer, aux agents organiques synthétolytiques, le « quantum vibratoire » indispensable aux réactions de la biogénèse. L'agent réducteur type, nous l'avons vu, est l'hydrogène, et c'est le cation H^+ qui conduit le bal des atomes. Il importait donc de rechercher la relation étroitement unitive, apte à donner une explication claire et satisfaisante de l'effet polaire interne de la forme énergétique reçue. Nous avons surpris un aspect de la vie ionique de l'oxhydrile. Nous aurions voulu fournir des précisions sur le conditionnement de ses métamorphoses fonctionnelles qui eussent donné la clef de son

évolution glucido-phénolique. C'était un trop gros emprunt à l'expérience en devenir. Une donnée cependant se dégage de notre étude, avec tous les aspects d'une conclusion positive : c'est le potentiel de mutabilité très grand des glucides, dans la peau, sous l'influence du rythme vibratoire oxydo-réductionnel, importé par des résonateurs comme le couple P /Ca. Et ceci nous donne l'espoir à échéance prochaine de réduire à la pratique toutes ces données, en faveur particulièrement des psoriasiques, des eczémateux et d'autres dermopathes, chez qui le trouble métabolique causal est précisément l'anarchie momentanée des processus d'oxydo réduction, sous l'influence d'un changement de caractère physique du calcium cutané. Nous avons entrevu aussi, en portant furtivement une main audacieuse sur le domaine très réservé du cancer, quel gain pourrait recueillir l'étude si philanthropiquement actuelle de cette affection, terrible en ses manifestations dermiques, orientée dans ce même sens de l'évolution de l'oxhydrile phénolo-glucidique sous l'influence du couple P /Ca.

Nous laissons à un avenir très voisin, nous l'espérons, et auquel nous nous proposons de ne pas demeurer indifférent, la mise au point définitive, autant que peut l'être, de nos jours, une traduction en langage thérapeutique, de ces questions d'une très haute importance scientifique.

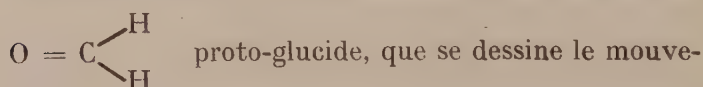
CONCLUSIONS

1° Le métabolisme de l'eau dans le revêtement cutané est de toute première importance. Et c'est sous la forme ionique H/OH que cet élément intervient dans la régulation des processus chimiques de l'évolution *in situ* des lipides et des glucides.

2° Il existe un rapport Phosphore/Calcium dont l'identité quantitative reste à déterminer. Et l'anion PO_4H^- est l'ordonnateur habituel du régime de $Ca++$. Ce sont les protéines, ici comme en général, qui représentent les substrats amphotères des cations susceptibles de se substituer au cation Calcium.

3° Les peptides ont, par leurs propriétés ordinaires, et, en particulier, par la faculté de libérer $CHOH$ une influence capitale sur le signe électronique des complexes organo-minéraux, et donc des enzymes. C'est cette molécule formaldéhydique qui joue dans la constitution des éléments pigmentogènes. Elle représente la forme transitionnelle fondamentale dans l'évolution des peptides vers les glucides, et *vice-versa*. Elle est le pivot de la phénolisation des amino-acides.

4° La lipidogénèse dans la peau est fonction de l'extrême mutabilité des glucides. C'est autour de



ment intermoléculaire qui conduit du glycogène aux lipides. Le complexe enzymatique actif sur les polyamyloses animales ou végétales est le même groupe

CHOH déjà reconnu, c'est-à-dire celui que nous nommons ici protoglucide.

5° Ce sont les valeurs oxydo-réductrices qui interviennent dans le conditionnement évolutif de cette molécule. Et le glycogène lui-même a une activité régulatrice de la répartition de l'alcool amino-phénolique (adrénaline) qui agit à la fois dans la régulation de la glycémie et de la pigmentogénèse.

6° De très nombreux faits histo-chimiques appuient en ce qui concerne le tégument, cette conception.

7° et nous amènent à considérer le jeu des valeurs oxydo-réductrices dans le fonctionnement pathologique de la peau.

8° Il existe entre l'oxygène et la lumière des relations étroites qui sont à la base de la constitution d'un catalyseur photodynamique des oxydations. Et les premières conclusions relatives à l'existence de cet agent physico-chimique, introducteur de la vibration radiante dans les tissus, autorisent une comparaison entre la photosynthèse chez le végétal et l'action phototosensibilisatrice des porphyrines.

VU :

Le Doyen,
H. ROGER.

VU :

Le Président de thèse,
GOUGEROT.

VU ET PERMIS D'IMPRIMER :

Le Recteur de l'Académie de Paris
CHARLÉTY.

IMPRIMERIE
BERNIGAUDE ET PRIVAT
15, Rue Bossuet, 15
DIJON

